NAGELWACHSTUMSMESSUNGEN BEI PSORIATIKERN UNTER PHOTOCHEMOTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

Georg Landherr

1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0039

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. med. Otto Braun - Falco

Nagelwachstumsmessungen bei Psoriatikern unter Photochemotherapie.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Georg Landherr
aus
Mindelheim

Jahr
1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Gerd Plewig

Mitberichterstatter: Prof. Otto Braun - Falco

Dekan: Prof. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1981

Gewidmet meinen Eltern und meiner Frau.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Normaler Nagel	
1.1.1. Entwicklungsgeschichte	4
1.1.2. Nagel und Nagellager	5
1.1.3. Nagelwachstum gesunder Nägel	6
1.2. Psoriasis	
1.2.1. Ätiologie, Pathogenese und Häufigkeit	7
1.2.2. Histologie	9
1.2.3. Klinik	10
1.2.4. Diagnose	11
1.2.5. Sonderformen der Psoriasis	12
1.2.6. Nagelpsoriasis	13
1.3. Lichtbehandlung	
1.3.1. Geschichte der Lichtbehandlung	16
2. Material und Methode	
2.1. Untersuchte Personen	20
2.2. Methode der Lichtbehandlung	
2.2.1. Medikation	22
2.2.2. Lokale 8-MOP-UVA-Therapie	22
2.2.3. Orale 8-MOP-UVA-Therapie	23
2.2.4. Bestrahlungsgeräte	23
2.2.5. Dosimetrie	27
2.2.6. UVA-Dosierung	27
2.3. Methode der Nagelwachstumsmessung	29
2.4. Statistische Bearbeitung der Meßwerte	30
3. Ergebnisse	
3.1. Nagelwachstumsgeschwindigkeit einzelner Fingernägel	32
3.2. Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel von Psoriatikern ohne Behandlung	32
3.3. Auswirkungen der Photochemotherapie auf das Nagelwachstum	33

Seite

4. Diskussion

4.1. Vergleich der Nagelwachstumsgeschwindigkeit einzelner Finger
Nagelwachstumsgeschwindigkeit gesunder Nägel 38

4.2. Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei Psoriasis ohne Behandlung 39

4.3. Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei behandelter Psoriasis

4.3.1. Vergleich klassischer Behandlungsmethoden mit der Photochemotherapie 41

4.3.2. Ergebnisse der Patienten unter Photochemotherapie 42

4.3.3. Vergleich Photochemotherapie bei Patienten ohne Nagelveränderungen mit Kontrollgruppen 43

4.3.4. Vergleich der Photochemotherapie bei Patienten mit Nagelpsoriasis mit Kontrollgruppen 43

4.4. Nichtpsoriatiker unter Photochemotherapie 45

5. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick 46

6. Zusammenfassung 47

7. Literatur 49

1. Einleitung

1.1.Normaler Nagel

1.1.1.Entwicklungsgeschichte

Mikroskopisch erkennbare Anzeichen der Nagelentwicklung treten beim Embryo an der Dorsalseite der Fingerendglieder bei einer Scheitelsteißlänge (SSL) von 4,5 cm auf (76,77). Die Epidermis wird mehrschichtig,die Basalzellen nehmen eine kubische Form an.Koelliker bezeichnet diesen Bereich als das "primäre Nagelfeld"(57).Dieses grenzt sich bald stärker gegen seine Umgebung ab,da es langsamer als dieses wächst. Es bilden sich proximal,lateral und medial erhöhte Ränder aus.Distal ist als Grenze zum Epithel der Fingerbeere eine seichte Vertiefung,die Grenzfurche,erkennbar.
Bei Wachstum des Embryos auf eine SSL von 6 cm verdickt sich das Epithel des Nagelfeldes weiter und wird nun Vornagel genannt.Aus dem umgebenden Rand entsteht seitlich der Nagelfalz und nach proximal der Nagelwall.Über die Bildung von Keratohyalingranula entsteht ein Stratum granulosum,das nach Art der Epidermis verhornt (76).Proximal wächst ein dünner,breiter Fortsatz als "Wurzelblatt" in die Tiefe (57).
Erst zu Beginn des fünften Embyonalmonats,bei 16 cm SSL, entwickelt sich proximal,vom Grund der Nageltasche her,der endgültige Fingernagel.Dabei bilden sich keine Keratohyalingranula mehr.Der Vornagel wird vom distal auswachsenden Nagel abgelöst.
Vom siebten Monat an entwickelt sich die Verzahnung des hyponychalen Epithels mit der bindegewebigen Unterlage durch Epithelleisten (29).

1.1.2. Nagel und Nagellager

Die Substanz der Nagelplatte wird von der Matrix gebildet. Diese beginnt am Vorderrand der Lunula, einem hellen, nicht bei allen Menschen sichtbaren Halbmond proximal unter der Nagelplatte, reicht unter dieser bis zum Grund der Nageltasche, wo sie um die Nagelplatte herumgreift und sich dorsal noch ein Stück spitzenwärts zieht (57). Dort ist sie durch das Auftreten von Keratohyalingranula gut von der Bildungszone des Eponychiums, des Nagelhäutchens, abzugrenzen. Die Bildungszone des Eponychiums setzt sich nach distal abnehmend bis an den Rand des Nagelfalzes fort. Der Nagelfalz ist die Epitheleinfaltung zwischen Nagelplatte und erhöhtem Rand, Nagelwall genannt.

Die Nagelplatte, aus Horn gebildet und mehr oder weniger nach dorsal konvex gekrümmt, liegt dem größten Teil der Matrix und dem Hyponychium auf. An letzterem ist sie fest und federnd durch Bindegewebszüge, die bis zur knöchernen Endphalanx reichen, befestigt. Distal geht das Hyponychium in das beim Menschen nur gering entwickelte Sohlenhorn über (Pterygium inversum unguis)(16).

Port hat aufgrund polarisationsoptischer Untersuchungen innerhalb der Nagelplatte drei Schichten unterschieden. Er fand eine oberflächliche und eine tiefe Schicht, deren Tonofibrillen längs und eine mittlere Schicht, deren Tonofibrillen quer zur Wachstumsrichtung geordnet sind (81). Lewis fand in Silberimprägnationspräparaten in der Nagelplatte ebenfalls drei Schichten: Eine obere Schicht, die sich fleckig imprägniert, eine mittlere Hauptschicht und eine untere Schicht. Die letztgenannte Schicht kann so dick sein wie die obere, etwa ein Viertel der Nageldicke, oder manchmal auch fehlen (63).

Die Festigkeit des Nagels beruht,wie die der Haare auf der Zugfestigkeit der Tonofibrillen und der Druckfestigkeit der Hornsubstanz.

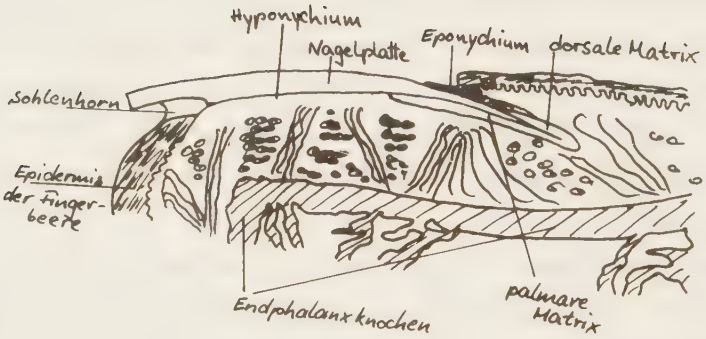

Abb. 1: Schematischer Querschnitt durch eine Fingerendphalanx beim Menschen nach Horstmann (49).

1.1.3. Nagelwachstum gesunder Nägel

Die Nagelwachstumsgeschwindigkeit beträgt beim gesunden Menschen etwa 0,1 mm pro Tag (6,18,39,56,62,71,76,77). Dabei zeigen die Einzelergebnisse eine große Streuung nach oben und unten.Es ist auch bis heute nicht einwandfrei geklärt,welche Einflüsse das Nagelwachstum verändern.

Als gesichert,da von mehreren Autoren bestätigt,können folgende Einflüsse angenommen werden:

Beschleunigung	Verlangsamung	keine Beeinflussung
männl.Geschlecht	weibl.Geschlecht	Jahreszeit
3.Finger	1.u.5.Finger	Klima
Nägelbeißen	Alter > 20 Jahre	Körpergröße,Körpergewicht
bestimmte Krankheiten z.B.Psoriasis	Akute Infektionskrankheiten	Hautfarbe
Aktivere Hand Rechts-/Linkshänder		Benützung von Nagellack/-entferner

Tab.1: Beeinflussung des Nagelwachstums (nach Orentreich und Selmanowitz)(71).

1.2. Psoriasis

1.2.1. Ätiologie,Pathogenese und Häufigkeit

Die Psoriasis (Schuppenflechte) ist mit 1-2 % Morbidität eine der häufigsten Krankheiten (12).
Die Disposition zu dieser Krankheit wird nach Ansicht der meisten Autoren autosomal dominant vererbt bei wechselnder Penetranz und Expressivität (94).Die Annahme der Vererbbarkeit wird unter anderem durch das Verhältnis der Erkrankungshäufigkeit von Weißen zu Dunkelhäutigen gestützt.Simons fand auf Java ein Verhältnis von erkrankten Eingeborenen zu erkrankten Weißen von 1:30 (90).Bei Vollblutnegern,Eskimos und rothäutigen Rassen kommt die Krankheit praktisch nicht vor (4).
Die vererbte "latente" Psoriasis kann durch viele endogene und exogene Faktoren zur klinisch manifesten Psoriasis werden.Die wichtigsten Faktoren sind in Tabelle 2 zusammengestellt.Sie können nicht nur eine klinisch faßbare Psoriasis

provozieren,sondern auch eine schon bestehende verschlechtern.

exogen	endogen
Narben,Erosionen	Infektion
Druckstellen	Streß
Verbrühung,Verbrennung	humorale Veränderungen z.B. Menarche,Gravidität
Strahlung (Licht, Röntgen)	Hypokalzämie
Entzündliche Dermatosen (Zoster,Mykosen,intertriginöse Kontaktallergie)	Medikamente
	Diät
Klima:Winter	psychische Veränderungen

Tab. 2:Faktoren,die zu manifester Psoriasis führen (nach Braun-Falco)(12)

Der Krankheitsbeginn kann schon im Alter von zwei Monaten liegen (35),den Häufigkeitsgipfel für den Krankheitsbeginn gibt Holgate jedoch für Mädchen im fünften bis neunten,für Jungen im fünfzehnten bis neunzehnten Lebensjahr an.Danach fällt die Häufigkeitskurve langsam ab (48).Entsprechend fanden Nyfors und Lenholt bei Psoriatikern bis zu 16 Jahren 64 % Mädchen.Sie stellten eine Verschlechterung der Krankheit speziell im Winter und bei Streß fest (69).Auch im Alter kann es zu einer Ersterkrankung an Psoriasis kommen, wie Cornbleet und Pace für einen 82jährigen Mann beschrieben haben (17).

Neben der Epidermis können auch noch die Schleimhäute,die Hautanhangsgebilde und die Gelenke erkranken.Dabei wird eine Schleimhauterkrankung sehr selten,der Gelenke eher selten (1,32-5 % unter Psoriasispatienten)(36),der Zehennägel häufig,aber seltener als der Fingernägel (14 % Fingernagelmiterkrankung)(69) gefunden.

Für die Haare konnten rasterelektronenmikroskopisch bei Psoriasis Haarschaftveränderungen bei dystrophischer Kutikula und im Querschnitt verminderte Haare signifikant häufiger als bei Hautgesunden nachgewiesen werden (104).

1.2.2. Histologie

Der makroskopisch sichtbare Befund der Psoriasis,die erythemato-squamöse Papel ist Ausdruck einerseits der hochgradig gesteigerten Zellproliferation,andererseits der entzündlichen Vorgänge im oberen Korium.
Im histologischen Schnittpräparat eines Psoriasisherdes findet man eine etwa fünffache Verbreiterung der Epidermis (15),Vergrößerung des Papillarkörpers und der dermoepidermalen Verbundfläche,ein Fehlen des Stratum granulosum,sowie Verhornungsstörungen bei verbreiteter Hornschicht (Hyperparakeratose).Im oberen Korium sind geschlängelte und erweiterte Kapillaren und chronisch entzündliches Infiltrat mit Zeichen der Exoserose erkennbar.
Der vergrößerte Zellumsatz wird erkennbar durch die erhöhte Mitosenzahl und die verkürzte Wanderungszeit der Zellen vom Stratum basale zur Hautoberfläche durch die verdickte Epidermis.Während für diese "turn-over"-Zeit zuerst nur 3-4 Tage angenommen wurde (99),sprechen neuere Ergebnisse von sieben Tagen (34).Der turn-over der gesunden Haut liegt mit 17-36 Tagen aber immer noch deutlich über diesen Angaben für die psoriatische Haut.
Der erhöhte Stoffwechsel der psoriatischen Zellen ist an der Vermehrung des Zellvolumens,der Ribosomen,der Mitochondrien und des RNS-Gehaltes erkennbar.Die DNS-Synthese ist um den Faktor sechs erhöht (9,14,15).

1.2.3. Klinik

Für die schon im Altertum bekannte Krankheit Psoriasis wurde von Villan und Plumbe (84) erstmals als Charakteristikum die silberglänzende Rötung beschrieben.Die Primäreffloreszenz der Psoriasis vulgaris ist ein hellroter Fleck (54), der von Schuppen bedeckt ist.Durch zentrifugales und appositionelles Wachstum der Einzeleffloreszenzen können alle Zwischenformen bis zum Befall des gesamten Hautorgans auftreten.Prädilektionsstellen der Psoriasis sind die Streckseiten der Knie- und Ellbogengelenke,die Kreuzbeingegend, die Rima ani und das Kapillitum.Die Schuppung ist meist weißlich,kann aber auch Krusten oder Schuppenkrusten zeigen.

Typische Krankheitsformen sind die Psoriasis punctata oder guttata,die Psoriasis nummularis,die Psoriasis geographica und die Psoriasis gyrata.

Sonderformen der Krankheit,gekennzeichnet durch einen besonders schweren Verlauf,sind die Psoriasis pustulosa und die psoriatische Erythrodermie.

Bei Beschränkung auf bestimmte Körperteile unterscheidet man die Psoriasis capillitii,die Psoriasis intertriginosa und die Psoriasis palmaris et plantaris.Bei Gelenkbefall spricht man von der Psoriasis arthropathica,bei Nagelbefall von Psoriasis unguium.

Bei der Psoriasis punctata und der Psoriasis guttata treten punktförmige bis tautropfengroße Herde auf,die exanthematisch über die Haut ausgestreut sind.Der Krankheit geht oft ein Streptokokkeninfekt voraus,ohne daß dieser als alleinige Krankheitsursache zu werten ist.Die Psoriasis kann sich gelegentlich nach der Sanierung der Begleiterkrankung zurückbilden oder bessern.

Werden die Herde etwa markstückgroß,spricht man von einer

Psoriasis nummularis,bei weiterer Vergrößerung oder landkartenartigen Gebilden von der Psoriasis geographica.Wenn ringartige Gebilde auftreten spricht man von der Psoriasis gyrata.

Bei Auftreten von Pusteln,deren Inhalt primär steril,also frei von Bakterien ist,spricht man von der Psoriasis pustulosa.Diese hat Barber (5) in zwei Typen unterteilt.Beim alleinigen Befall der Handflächen und Fußsohlen spricht er von der Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris Typ Barber-Königsbeck,bei Befall des gesamten Hautorgans von Psoriasis pustulosa vom von Zumbusch-Typ.(106).

Bei der psoriatischen Erythrodermie ist das gesamte Hautorgan rot,ödematös geschwollen und gespannt.Der intensiv rote Farbton ist Ausdruck schwerer entzündlicher Veränderungen,wobei die Haut auch infiltriert ist.Die Schuppung ist nicht psoriasiform,sondern kleieförmig oder lamellös.An den Gelenken können sich gelegentlich Rhagaden bilden,Haare und Nägel können ausfallen (36).

Von der Psoriasis capillitii spricht man bei Befall des behaarten Kopfes.Die Psoriasis intertriginosa findet sich an den sich berührenden Hautflächen,speziell submammär,inguinal oder in der Rima ani,mit intensivroten,meist etwas nässenden Herden bei fehlender Schuppung.

1.2.4. Diagnose

Die Diagnose ist aus den typischen,erythemato-squamösen Hautveränderungen zu stellen.Zusätzlich sind Phänomene auslösbar, die zwar nicht psoriasisspezifisch,aber doch für diese Krankheit charakteristisch sind.Dazu zählen das Kerzenfleck- und das Auspitz-Phänomen.

Wenn man an einem Psoriasisherd kratzt,fallen auch dann feine

weißliche Schuppen ab,ähnlich dem Geschabsel von einer Stearinkerze,wenn makroskopisch auf dem Herd keine Schuppen zu sehen waren (Kerzenfleckphänomen).
Die Schuppen liegen einem lackartig glänzenden "letzten Häutchen " auf,unter dem die hyperämische Papel durchschimmert. Nach dessen Entfernung treten punktförmige,tautropfenartige Blutungen auf (Tautropfen- oder Auspitz Phänomen)(54).
Ein weiteres,das Koebner Phänomen,beschreibt den isomorphen Reizeffekt.Dannach beantwortet die Haut des Psoriatikers verschiedenste Reize nicht mit einer dem Reiz entsprechenden Reaktion,sondern nach etwa zehn Tagen mit einer psoriatischen Effloreszenz (36).Grundsätzlich ist für die Induktion des Koebner Phänomens jedoch notwendig,daß eine epidermale Regeneration ausgelöst wird (12).

1.2.5.Sonderformen der Psoriasis

Neben der Haut können bei der Psoriasis auch die Haare,die Gelenke und die Nägel (1.2.6.)erkranken.
Für die Haare wurden von Wyatt et al. (104) bei Psoriasiskranken eine dystrophische Kutikula und im Querschnitt verminderte Haare signifikant häufiger rasterelektronenmikroskopisch nachgewiesen.
Die Gelenkerkrankungen bei Psoriasis (Psoriasis arthropathica) können nicht als alleiniges Krankheitsbild angesprochen werden,da sie immer mit mehr oder weniger ausgedehnten Hautbefunden vorkommen.Bevorzugt werden die kleinen Hand-und Fußgelenke befallen.Der Prozeß kann chronisch stationär oder nach proximal fortschreitend verlaufen.Charakteristisch ist ein polyartikulärer Befall mit Symmetrietendenz,weswegen eine Abgrenzung zur chronischen Polyarthritis nicht immer leicht ist. Die Rheumaserologie ist jedoch bei Psoriasis arthropathica immer negativ.Männer leiden etwa dreimal häufiger als Frauen

an dieser Komplikation (36).

1.2.6.Nagelpsoriasis

Bei der Nagelpsoriasis (Psoriasis unguium) muß zwischen Erkrankung der Matrix,des Nagelbettes und des Nagelfalzes unterschieden werden.Auch bei schwerster Nagelpsoriasis können keine oder nur geringe Hautveränderungen gefunden werden.Die wichtigsten Erscheinungsformen der Nagelpsoriasis sind bei Erkrankung der Matrix der Tüpfelnagel (Psoriasis punctata unguium)und der Krümelnagel,während bei Nagelbetterkrankungen der psoriatische Ölfleck und die Onycholysis semilunaris auftreten.Bei Erkrankung des Nagelfalzes kommt es bei Ausbreitung um den ganzen Nagel zu sekundären Auswirkungen auf die Nagelplatte,vor allem in Form von Querwulsten und Längsriffelungen.Unter den psoriatischen Nagelveränderungen sind die Tüpfelnägel am häufigsten.Die Tüpfel sind bis stecknadelkopfgroße napfförmige Einsenkungen in der Nagelplatte. Sie können vereinzelt auch bei Gesunden auftreten,in der Häufung jedoch sind sie ein Krankheitszeichen für Psoriasis oder Alopecia areata.Auf der Nagelplatte erscheinen sie frei verteilt oder perlschnurartig aufgereiht längs oder seltener quer zur Wachstumsrichtung (87).Sie sind Ausdruck kurzzeitiger Erkrankungen der Nagelmatrix,die dann keine richtige Hornsubstanz bilden kann.Die Einsenkungen entstehen durch Ausbröckeln der erkrankten Substanz aus der Nagelplatte nach Verlassen der Nageltasche (36).

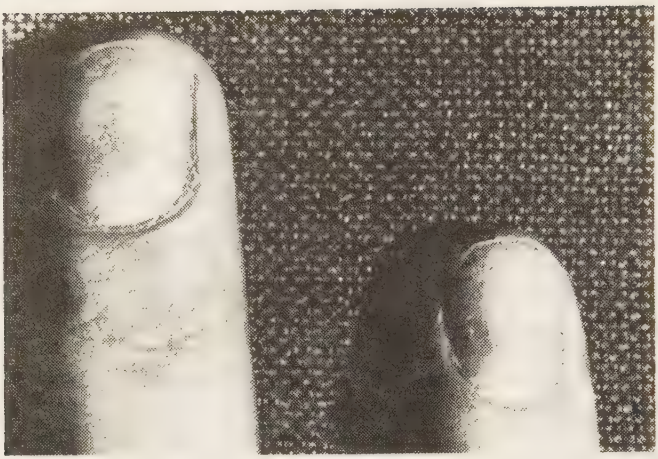

Abb.2: Tüpfelnägel bei Psoriasis

Wenn sich die Psoriasisherde in der Matrix weiter ausbreiten und diese im Ganzen verändert ist,kann sich keine normale Nagelplatte mehr bilden und es entsteht der psoriatische Krümelnagel.Die Nagelplatte wächst nur unwesentlich über den Lunularand hinaus,ist meist stark verdickt und verfärbt,um dann völlig zu zerkrümeln.

Abb.3: Krümelnagel bei Psoriasis

Ein ähnliches Bild,jedoch ohne Zerkrümelung,bietet die Onychodystrophia psoriatica.Die beträchtlich verformte Nagelplatte wächst glanzlos,verfärbt und unregelmäßig,zum Teil verdickt,nach (87).
Bei einer Erkrankung des Nagelbettes kommt es zu einem psoriatischen Ölfleck (Gottron).Weber (96),Braun-Falco (11), Linser (64) und Funk (32) haben ihn ausführlich beschrieben.

Abb.4: Ölflecke bei Psoriasis

Ohne Traumatisation bildet sich,manchmal unter stechendem Schmerz,unter der Nagelplatte ein etwa stecknadelkopfgroßer Fleck mit mäßiger Rötung.Er breitet sich allmählich tropfenartig aus und verändert seine Farbe dem Öl ähnlich,also gelblichbräunlich.Die Begrenzung zum übrigen Nagelbett ist scharf. Der Fleck wächst mit der Nagelplatte zum freien Rand und entleert dort krümeligen Detritus,der meist die Nagelplatte vom Nagelbett abhebt.Durch Eindringen von Luft erscheint die abgehobene Nagelplatte weiß.Dann ergibt sich das Bild der psoriatischen Onycholysis semilunaris.Durch kapilläre Anziehung und Retention von Wasser bei jedem Waschen vergrößert sich die Onycholysis semilunaris durch Mazeration.Sie kann

zur Abhebung des gesamten Nagels führen.

Abb.5: Onycholysis semilunaris bei Psoriasis

1.3. Lichtbehandlung

1.3.1. Geschichte der Lichtbehandlung

Schon im Altertum und im Mittelalter war bekannt,daß der Samen der Pflanze Aatrillal,heute bekannt unter dem Namen Ammi maius Linn,,in Kombination mit Sonnenlicht zur Behandlung der Vitiligo verwendet werden kann (7,28).Durch Zufall entdeckte El Mofty im Jahr 1947 in Ägypten diese Behandlungsmethode wieder (7,21).
Abou Shady (1) und Fahmy et al. (24) untersuchten den Samen und konnten im gleichen Jahr drei kristalline Substanzen isolieren die,wie sich später herausstellte,zur Gruppe der Furokumarine gehören.Letztere hat Kuske schon 1938 (59) als auslösenden Faktor für eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit der Haut beschrieben.Die in Kairo isolierten Substanzen waren das 8-Methoxypsoralen (8-MOP),das 5-Methoxypsoralen (5-MOP)

und das 8-iso-Pentyloxypsoralen (8-iso POP).
In der Behandlung der Psoriasis wird von diesen Substanzen ausschließlich das 8-MOP verwendet.Dieses bildet mit der zellulären DNS Pyramidinbasenkomplexe,die relativ instabil sind und keinen hemmenden Einfluß auf die DNS-Aktivität haben. Erst durch eine Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht (UVA) wird das 8-MOP aktiviert und ist somit in der Lage,kovalente Bindungen mit Pyramidinbasen einzugehen.Dadurch wird die DNS bei ihrer Replikation solange gehemmt,bis entsprechende Enzyme (Excisionsrepair) wieder eine normale DNS hergestellt haben.Es werden sowohl die epidermalen (30,61),als auch die dermalen Zellen auf diese Weise geschädigt.Derselbe Effekt tritt auch bei Lymphozyten ein (65,85,86).
In den USA und in Deutschland wurde die von El Mofty wiederentdeckte Behandlungsmethode in den 50er Jahren aufgegriffen und oral oder lokal angewendetes Psoralen mit Sonnenlicht kombiniert.Es zeigten sich jedoch zunächst keine befriedigenden Ergebnisse (26,27,31,51,55).
Erst 1968,mit der Einführung intensiver Lichtquellen,die das Sonnenlicht ersetzen sollten,konnten durch Fulton et al. (31) auch in lichtärmeren Ländern gute Behandlungserfolge erzielt werden.
Das durch diese Lichtquellen emittierte "black-light-blue" (Schwarzlicht,Blaulicht) liegt im langwelligen UV-Bereich, genannt UVA.Das UVA umfasst im Spektrum den Bereich von 320 bis 400 nm.Das 8-MOP hat ein Aktionsoptimum (Aktionsspektrum) bei einer Wellenlänge von 365 nm (75).
Allyn (2) wandte erstmals im Jahr 1962 das 8-MOP lokal zur Photosensibilisierung psoriatischer Haut an.Tronnier et al. (92,93),Mortazawi et al.(67,68) und Oberste-Lehn et al. (70) sowie Weber (97,98) erprobten die lokale 8-MOP-UVA-Therapie an einem großen Krankengut und verbesserten die Behandlungstechnik.

Von Parrish et al. (73) erhielt die Behandlungsmethode den heute noch gebräuchlichen Namen "Photochemotherapie",der besagt,daß Licht (Photo) und eine chemische Substanz therapeutisch zusammenwirken.
Von Wolff et al. (100) wurde die Kurzbezeichnung "PUVA" für Psoralen und UVA für die orale Photochemotherapie ausgewählt.
Die orale Photochemotherapie hat sich allgemein durchgesetzt. Es ist gerade mit dieser Therapieform möglich,auch schwerste psoriatische Krankheitsbilder in relativ kurzer Zeit (durchschnittlich drei Wochen) in einem Prozentsatz von über 90 % klinisch erscheinungsfrei zu machen und diesen Zustand auch über lange Zeit zu halten(13,25,33,37,42,43,46,60,66-68,73-75, 97,98,100-102).
Dazu dienen zwei bewährte Behandlungsschemata:
Die sogenannte Initialbehandlung mit durchschnittlich vier Bestrahlungen pro Woche,bei Pausen am Mittwoch und am Wochenende,führt zu klinischer Erscheinungsfreiheit des Psoriasis-Patienten .Dazu werden,gemessen an größeren Patientenkollektiven zum Beispiel 12± 6 Bestrahlungen in 22,4 ± 13,8 Tagen (100) oder 19-20 ± 6-7 Bestrahlungen (46) benötigt.
Die UVA-Gesamtdosis beträgt dabei etwa 77 Joule / cm^2 (46).
Durch eine anschließende Intervallbehandlung können die Patienten auch über lange Zeit erscheinungsfrei gehalten werden.Die Frequenz der Intervallbehandlungen hängt vom Psoriasistyp,vom entsprechenden Hauttyp und der Rezidivhäufigkeit der Psoriasis ab.Es haben sich mehrere Behandlungsschemata bewährt.So wird an der Dermatologischen Klinik in München die Intervallbehandlung entweder einmal pro Woche oder einmal alle vierzehn Tage durchgeführt (42).Andere Autoren richten die Intervallbehandlung nach dem klinischen Verlauf oder bestrahlen mit einer konstanten Frequenz einmal pro Woche (37).

Treten während der Intervallbehandlung Rezidive auf,so können sie meist durch eine kurzfristige Erhöhung der Behandlungsfrequenz rasch und erfolgreich beseitigt werden (37,42). Inzwischen sind die einzelnen Faktoren der Photochemotherapie, das Medikament 8-MOP,das Licht (UVA) und die individuelle Empfindlichkeit des Patienten,untersucht und die therapeutischen Grenzwerte für die Dosierung bestimmt (103).
Die PUVA-Therapie kann auch mit Nebenwirkungen behaftet sein, bei denen zwischen häufigen und seltenen unterschieden wird. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Erythem,Blasenbildung, Pigmentierung (in der Psoriasisbehandlung),Juckreiz (26,43,100, 102) und Übelkeit,seltene Nebenwirkungen sind Hypertrichose, akneiformes Exanthem und photoallergische Dermatitis (44,80).

Ganz vereinzelt wurden als Nebenwirkungen der PUVA-Therapie auch Nagelveränderungen gesehen,die als subunguale Blutungen (44) und eine Photoonycholyse (82) beschrieben wurden.

Nachdem die PUVA-Behandlung der verschiedenen Psoriasisformen gute bis sehr gute Resultate erbracht hatte,wandte man sich auch der Photochemotherapie psoriatischer Nägel zu.Dabei tauchten jedoch mehrere Probleme auf.Einmal war es unklar, wie die Substanz 8-MOP an das Nagelbett beziehungsweise die Nagelmatrix herangebracht werden sollte,zum anderen war bisher nicht geklärt,wieviel Licht,speziell UVA,von der Nagelplatte absorbiert würde,wieviel UVA also Nagelbett und Nagelmatrix erreichen würde.Erste grobe Messungen ergaben eine 90 %ige Absorption durch die gesunde Nagelplatte.Damit war eine noch stärkere Lichtquelle als für die PUVA-Therapie der Haut notwendig,um genügend UVA an den Wirkort zu bringen.Diese Lichtquelle wurde im Lichtleitergerät (79) gefunden.und zu lokaler und oraler Therapie verwendet.Durch die erwähnten Probleme wurden aber auch mit diesem Gerät sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt.

2. Material und Methode

2.1. Untersuchte Personen

Das Nagelwachstum wurde bei 78 Personen im Alter von 13 bis 78 Jahren (Durchschnittsalter 43 Jahre) gemessen. Die Aufteilung nach Geschlechtern ergab ein Verhältnis von 49 männlichen zu 29 weiblichen Probanden.

Da bei jeder Person je drei Finger der rechten und der linken Hand gemessen wurden, standen insgesamt 468 Meßwerte zur Verfügung. Diese verteilten sich auf die einzelnen Untersuchungsgruppen wie folgt:

Gruppenaufteilung	Gruppe	Anzahl
Psoriatiker ohne Behandlung ohne Nagelveränderungen	A	48
Psoriatiker ohne Behandlung mit Nagelveränderungen	B	72
Psoriatiker mit Photochemotherapie (Initialtherapie) ohne NV	C	60
Psoriatiker mit Photochemotherapie (Initialtherapie) mit NV	D	42
Psoriatiker mit Photochemotherapie (Intervalltherapie) ohne NV	E	66
Psoriatiker mit Photochemotherapie (Intervalltherapie) mit NV	F	66
Patienten mit Vitiligo, Mycosis fungoides (Kontrollgruppen) mit Photochemotherapie	G	30
Psoriatiker mit Photochemotherapie Fingernägel bei Bestrahlung abgedeckt		
ohne NV	H1	24
mit NV	H2	18
Normalpersonen ohne Photochemotherapie	I	42

Tabelle 3a: Aufteilung des Untersuchungskollektivs in die einzelnen Gruppen. "NV"=psoriatische Nagelveränderungen

Für die Auswertung wurden die Gruppen wie folgt zusammengefasst.

Untersuchung 1: -Finger zwei aus allen Gruppen getestet gegen Finger drei und Finger vier aus allen Gruppen -Finger drei aus allen Gruppen getestet gegen Finger vier aus allen Gruppen
Untersuchung 2: -Gruppen A und B getestet gegen Gruppe I
Untersuchung 3: -Gruppe C getestet gegen Gruppe A -Gruppe D getestet gegen Gruppe B -Gruppe E getestet gegen Gruppe C -Gruppe F getestet gegen Gruppe D -Gruppen C und E getestet gegen Gruppe A -Gruppen D und F getestet gegen Gruppe B
Untersuchung 4: -Gruppe H1 gegen Gruppe A -Gruppe H2 gegen Gruppe B (ohne statistische Auswertung)
Untersuchung 5: -Gruppe C gegen Gruppe I (ohne statistische Auswertung)

Tab.3b: Zuordnung der einzelnen Untersuchungsgruppen zu den Untersuchungen. Als Kriterium für die statistische Auswertung (2.4.) wurde eine Gruppenstärke von mindestens 14 pro untersuchten Finger angenommen.

Für die Probanden der Untersuchungsgruppe H wurden Hütchen für die Fingerendglieder hergestellt.Diese bestanden aus 0,5 mm Bleiblech und waren lichtundurchlässig.Die Probanden trugen diese Hütchen während der PUVA-Bestrahlungen im Meßintervall.

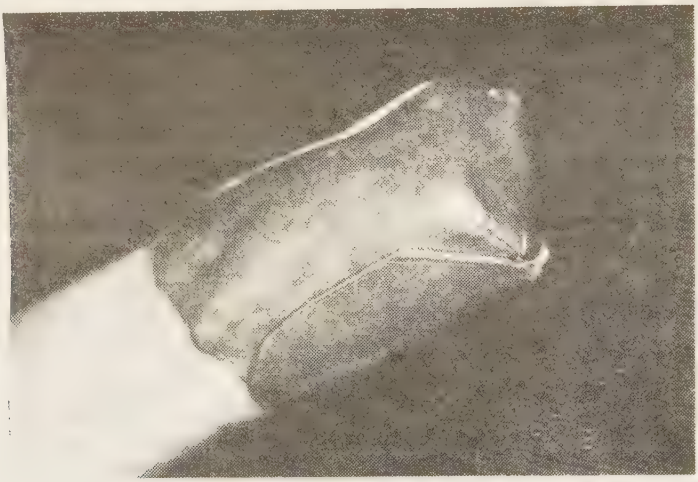

Abb. 6: Bleihütchen für die Fingerendglieder

2.2. Methode der Lichtbehandlung

2.2.1. Medikation

Das Medikament 8-MOP liegt für die Lokaltherapie als 0,15 %ige Lösung oder Emulsion (Meladinine ^{R},Basotherm,Biberach/Riß), für die orale Therapie in Tabletten (Meladinine ^{R},Basotherm, Biberach/Riß) und in Kapseln (Oxsoralen ^{R},Elder,USA) von 10 mg vor.

2.2.2. Lokale 8-MOP-UVA-Therapie

Zur lokalen Anendung wird das 8-MOP in 0,15%iger Lösung verwendet.Es ist darauf zu achten,daß das Medikament gleichmäßig

auf die befallenen Hautstellen aufgetragen wird.Eine Stunde nach der Applikation wird mit einer Hochintensitäts-UVA-Lichtquelle bestrahlt.

2.2.3. Orale 8-MOP-UVA-Therapie

Die Dosierung des Medikaments 8-MOP richtet sich nach dem Gewicht des Patienten,wobei etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.
Demnach findet folgendes Dosierungsschema allgemein Anwendung:

< 50 kg KG	20 mg 8-MOP
51 - 65 kg KG	30 mg 8-MOP
66 - 80 kg KG	40 mg 8-MOP
81 - 90 kg KG	50 mg 8-MOP
> 91 kg KG	60 mg 8-MOP

Tab. 4: Dosierungsschema für 8-Methoxypsoralen (nach Parrish et al.)(73)

Die Einnahme soll zur Vermeidung von Übelkeit mit einer kleinen Mahlzeit erfolgen.
Zwei Stunden nach der Einnahme erfolgt die UVA-Bestrahlung in einem Hochintensitätsbestrahlungsgerät.

2.2.4. Bestrahlungsgeräte

Zu Bestrahlung fanden an der Dermatologischen Klinik der Universität München mehrere verschiedene UVA-Hochintensitäts--Bestrahlungsgeräte Verwendung.Allen gemeinsam ist,daß sie UVA--Licht von 320-400 nm mit einem Maximum bei 365 nm emittieren.
Der Abstand der Strahlungsquelle vom Körper des Patienten

beträgt bei allen Geräten 5-25 cm,nur beim Lichtleiter war ein Abstand von 1,5 cm gewählt worden.

a) Ganzkörperbestrahlungsgeräte

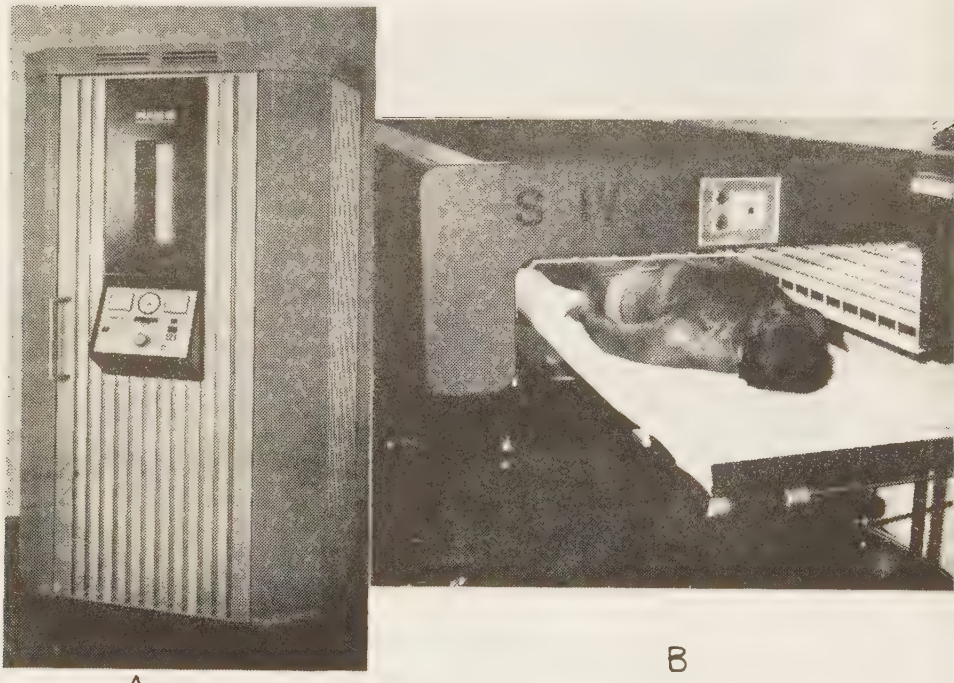

Abb. 7: Ganzkörperbestrahlungsgeräte
A) Stehbox (Beispiel PUVA 6000)
B) Liegebox (Beispiel Seliger "S IV")

	Lampen	UVA-Intensität pro cm
Stehbox "Osram	64 Osram L 40W/73S	2mW/sec
Stehbox "Benke"	120 Philips TL 40W/09	8mW/sec
Stehbox "Waldmann" =PUVA 6000	62 Sylvania Fr 74 T12/ PUVA 60 Watt	11mW/sec
Liegebox "Seliger" = S IV	70 Sylvania FR 40 T 12/ PUVA 40 Watt	6,5 mW/sec

Tab. 5 : UVA-Ganzkörperbestrahlungsgeräte

b) Bestrahlungsgeräte für einzelne Körperteile

b 1) Waldmann PUVA 200/180

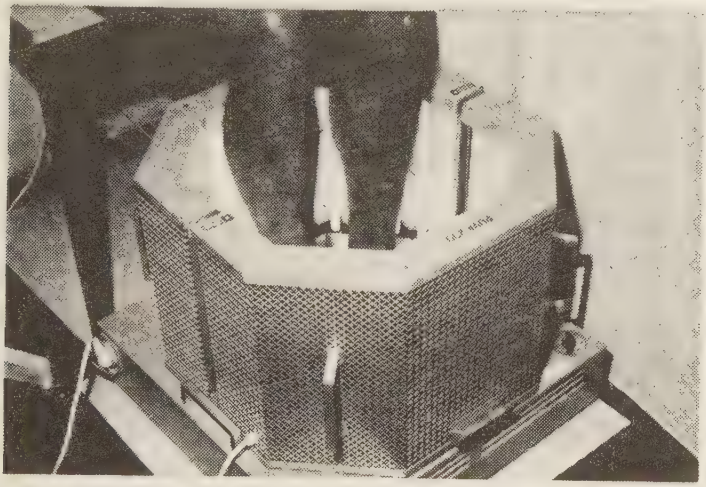

Abb. 8: PUVA 200/180 bei Bestrahlung der Unterschenkel und Fußsohlen

Die Bestrahlungseinheit PUVA 200/180 besteht aus einer Grundplatte mit 12 Strahlern Sylvania F 15 T8/BL zu 15 Watt und einem aus zwei Hälften zusammensetzbaren Achteckring mit insgesamt 28 Strahlern Sylvania F 8 T8/BL zu 8 Watt.
Mit dem Gerät können je nach Zusammenstellung zum Beispiel Kopf, Handflächen, Fußsohlen, Hände, Füße, Unterschenkel und Unterarme bestrahlt werden. Die Steuerung erfolgt über eine Zeitschaltuhr an der Grundplatte. Die Intensität der emittierten Strahlung beträgt 8 mW/cm^2.

b2) Lichtleitergerät

Das Lichtleitergerät ist ein von Herrn Dr. Nath vom Max-Plank-Institut für Biochemie, Abteilung für experimentelle Medizin, entwickeltes hochintensives UV-Bestrahlungsgerät mit flexiblem Lichtleiter (79).

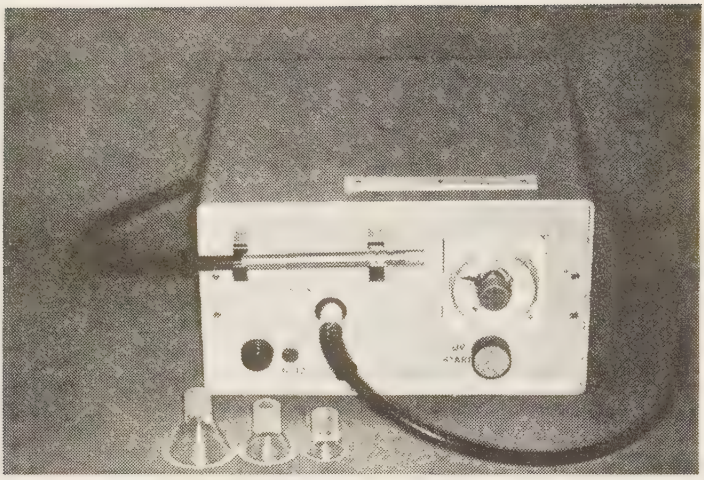

Abb. 9: Lichtleitergerät zur Bestrahlung der Fingernägel

Es besteht aus einem Lampengehäuse mit einer 200 W Quecksilberhochdrucklampe (Osram HBO 200),einem Timer und einem flexiblen Lichtleiter.Am Ende des Lichtleiters kann ein Schott Filter WG 345 eingesetzt werden,der kurzwelliges UV-Licht absorbiert und nur UVA $>$320 nm durchläßt.
Die Intensität des ungefilterten Lichtleiters beträgt 3570 mW/cm^2 die des gefilterten 2040 mW/cm^2. Damit ist die Leistung des Lichtleitergerätes in der UVA-Emission etwa230- bis250mal höher als in üblichen Hochintensitätsbestrahlungsgeräten.
Der flexible Lichtleiter ist mit einem flüssigen Medium gefüllt. Dadurch ist einerseits die Lichtleistung etwa dreimal höher, andererseits das Gewicht mit 210 Gramm bei 160 cm Länge geringer als bei konventionellen Glasfiberleitern entsprechender Stärke.
Am Ende des Leiters kann ein Plastikhütchen in verschiedenen Durchmessern aufgesetzt werden.Dadurch erhält man einerseits einen konstanten Fokus-Hautabstand,andererseits wird die

bestrahlte Fläche konstant gehalten.Für die UVA-Bestrahlung der Nägel wurde ein Hütchen mit einem Fokus-Hautabstand von 1,5 cm und einer Bestrahlungsfläche von 4,9 cm^2 verwendet.

2.2.5.Dosimetrie

Die Messung der UVA-Intensität erfolgt mit einem UVA-Meter (Black-Ray-Ultraviolet Meter,Model J-221,Ultraviolet Products, San Gabriel,USA und PUVA-Meter,Waldmann,Schwenningen).
Zur Errechnung der Bestrahlungsdosis wird die gemessene UVA-Intensität mit der Bestrahlungszeit nach folgender Formel multipliziert:
Intensität (W/cm^2) x Zeit (sec) = Joule / cm^2 .
Durch eine exakte Dosimetrie werden Über- oder Unterdosierungen infolge von Stromnetzschwankungen oder Intensitätsabfall der verwendeten Lampen vermieden (103).

2.2.6. UVA-Dosierung

a) Vortestungen

Die applizierte UVA-Dosis richtet sich nach dem betreffenden Hauttyp des Patienten und orientiert sich an Vortestungen.

I	Immer Sonnenbrand,nie Bräunung
II	Immer Sonnenbrand,dann leichte Bräunung
III	Manchmal Sonnenbrand,immer Bräunung
IV	Nie Sonnenbrand,immer Bräunung
V	Dunkle Mittelmeeranwohner,gelbe und rote Rassen
VI	Neger

Tab. 6 : Einteilung der Hauttypen beim Menschen nach Wolff et al (103).

Zur Testung der Lichtempfindlichkeit der Patienten wird die minimale Phototoxizitätsdosis (MPD) entsprechend der minimalen Erythemdosis (MED) bestimmt (37,42,103).
Zwei Stunden nach Einnahme des 8-MOP werden an unpigmentierter,nicht psoriatischer Haut (zum Beispiel am Gesäß) verschiedene UVA-Dosen in Anordnung einer Art Lichttreppe appliziert, wobei der übrige Körper abgedeckt wird (42,102).
Das Areal,das nach 48 bis 72 Stunden ein zartes,aber gut abgrenzbares Erythem zeigt,stellt die MPD dar und dient zur Festlegung der ersten Bestrahlungsdosis.

b) Bestrahlungshäufigkeit und Dosissteigerung

Für die orale Photochemotherapie hat es sich bewährt,an vier Tagen der Woche mit Pausen jeweils am Mittwoch,Samstag und Sonntag zu bestrahlen.Dadurch können die Reaktion des Patienten auf die vorhergegangenen Bestrahlungen besser beurteilt und Überdosierungen vermieden werden.Dosissteigerungen um 0,5 bis 1 Joule/cm^2 sollten erst dann erfolgen,wenn die Reaktion auf die letzten Bestrahlungen abzusehen ist.Bei lichtempfindlichen Patienten empfiehlt es sich,nicht häufiger als einmal pro Woche die Dosis zu steigern.

Diese Initialtherapie führt zu klinischer Erscheinungsfreiheit des Psoriasispatienten (102).Durch eine anschließende Intervalltherapie mit geringerer Bestrahlungsfrequenz können die Patienten über einen längeren Zeitraum erscheinungsfrei gehalten werden.Zur Vorbeugung von Rezidiven hat sich eine Bestrahlungsfrequenz von einmal pro Woche bis einmal alle vierzehn Tage bewährt (42).

2.3. Methode der Nagelwachstumsmessung

Zur Messung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit wurde die gut reproduzierbare Methode nach Le Gros Clark und Buxton (62) und Dawber (18,19) verwandt.
Mit einer Ampullensäge wurde in zwei bis drei Millimetern Abstand von der Nagelhaut distal der Lunula eine T-förmige Kerbe in die Nagelplatte gefeilt (Abb.10).Mit einem Lupenstereomikroskop (Binokulares Lupenpräparationsmikroskop, Carl Zeiss,Oberkochen) bei 12 bis 20facher Vergrößerung und einem Mikrometerokular konnte der Abstand der proximalen Kerbenkante zum Rand der Nagelhaut abgelesen werden.Das Mikrometerokular erlaubte eine Ablesegenauigkeit von 0,05 bis 0,1 mm (siehe (a) in Abb.10).

Abb.10: Nagelwachstumsmessung nach Dawber (18,19).

27 bis 36 Tage (durchschnittlich 31,8 ± 4,62 Tage) nach der Markierung erfolgte die zweite Messung des Abstandes der proximalen Kerbenkante von der Nagelhaut (in Abb. 10 : (b)). Die Differenz (b)-(a) geteilt durch die Anzahl der Tage zwischen beiden Messungen (Meßintervall) ergab das durchschnittliche tägliche Nagelwachstum.
Um Verfälschungen dieses Wertes zu vermeiden,mußten alle Probanden für die Dauer des Meßintervalls jegliche Manipulation im Bereich der Nagelhaut unterlassen.

2.4. Statistische Bearbeitung der Meßwerte

Da Orentreich und Selmanowitz (71) wie auch Knobloch (56) eine Verlangsamung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit mit dem Alter,sowie unterschiedliche Werte bei den Geschlechtern gefunden hatten,war eine standardisierende Bearbeitung der Meßwerte notwendig,um eine direkte Vergleichbarkeit herzustellen.

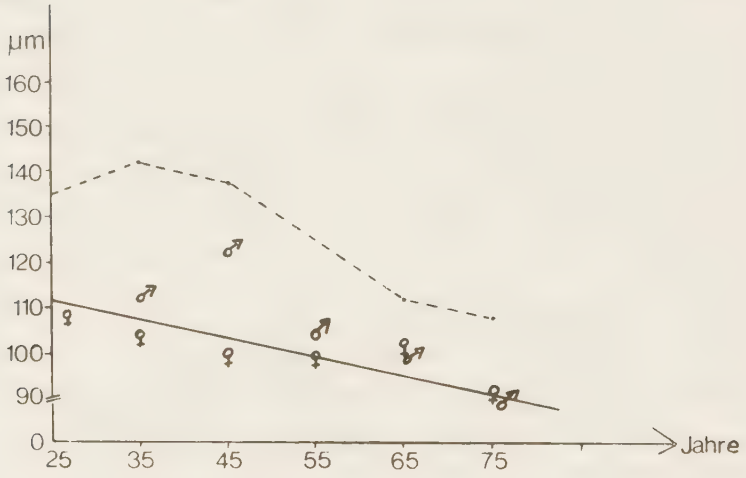

Abb. 11: Alters-und Geschlechtsabhängigkeit des Nagelwachstums nach Orentreich und Selmanowitz (71) ———— sowie Knobloch (56) ----------

Um die Umrechnungsfaktoren möglichst klein zu halten,wurde als Standard eine 43-jährige Frau gewählt (siehe hierzu auch 2.1.).Da die Meßwerte nicht normalverteilt sind,bot sich für die statistische Auswertung der Wilcoxon-Test an.Entsprechend der zu untersuchenden Gruppen wurde der Test für unverbundene, beziehungsweise für verbundene Stichproben verwendet.Die jeweils verwendeten Tests sind bei der Besprechung der Ergebnisse aufgeführt (58).

Die bei den Ergebnissen angegebenen Werte sind die arithmetischen Mittel und die Standardabweichungen s der nach vorstehend beschriebenem Verfahren standardisierten Meßwerte. Die Standardabweichung wurde nach der Formel

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \quad (x - \bar{x})^2$$

berechnet (58).

3. Ergebnisse

3.1. Wachstumsgeschwindigkeit einzelner Fingernägel

Der Nagel des dritten Fingers aus allen Untersuchungsgruppen (normaler und psoriatischer Nagel) wächst im Vergleich zu den Nägeln zwei und vier am schnellsten. Der Mittelwert lag für Nagel zwei bei 104,2 ± 23,28 µ, für Nagel drei bei 110,82 ± 24,32 µ und für Nagel vier bei 108,05 ± 27,09 µ pro Tag.

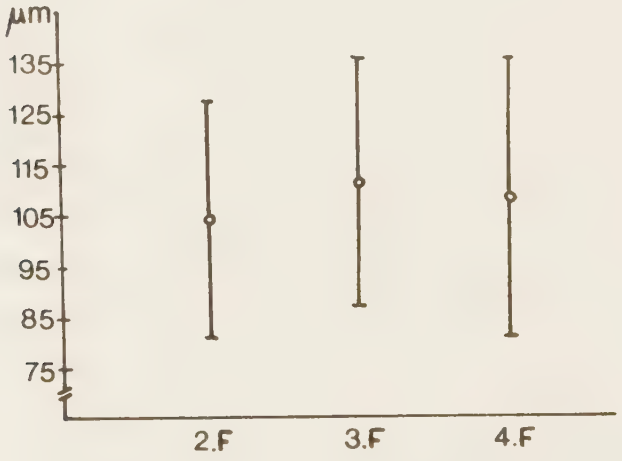

Abb. 12: Nagelwachstumsgeschwindigkeit der Finger 2 bis 4

3.2. Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel von Psoriatikern ohne Behandlung

Psoriatiker mit kranken und gesunden Nägeln zeigen gegenüber Hautgesunden ein beschleunigtes Nagelwachstum. Der Mittelwert lag für die unbehandelten Psoriatiker bei 112,72 ± 25,46 µ und für die hautgesunden Kontrollpersonen bei 102,54 ± 18,53 µ pro Tag.

Besonders stark ist das Nagelwachstum beschleunigt,wenn eine Nagelpsoriasis vorliegt.Bei Krümelnägeln traten die höchsten Werte,nämlich 218 µ ,250 µ und 289 µ pro Tag auf.Gewichtet gingen diese Werte mit 207 µ ,233 µ und 269 µ in die Auswertung ein.

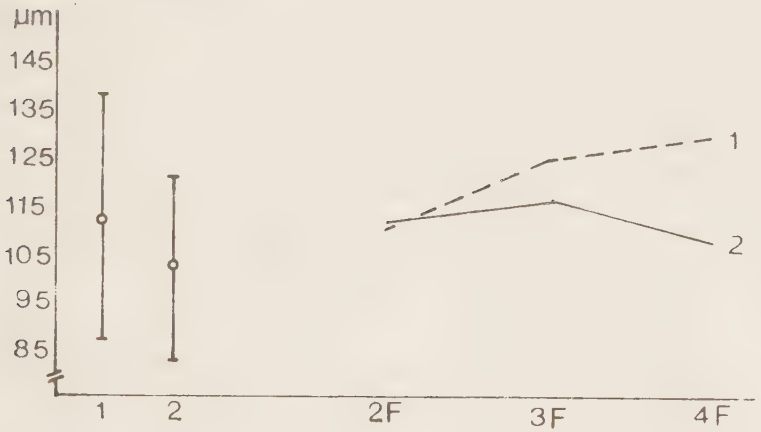

Abb.13: Vergleich der Nagelwachstumsgeschwindigkeit von Psoriatikern mit kranken und gesunden Nägeln zu hautgesunden Kontrollpersonen.

---------- Psoriatiker

———————— Hautgesunde

3.3. Auswirkungen der Photochemotherapie auf das Nagelwachstum

Um die Wirkung der Photochemotherapie auf das Nagelwachstum zu überprüfen,wurden die untersuchten Personen mit Psoriasis unter Photochemotherapie in vier Gruppen unterteilt.Die erste Trennung der Gruppen erfolgte in Initialtherapie und in Intervalltherapie.Patienten in Initialtherapie hatten noch psoriatischeHautveränderungen ,während diese bei den Patienten in Inter-

valltherapie abgeheilt waren.Diese beiden Gruppen wurden dann je nach Vorliegen oder Fehlen von Nagelveränderungen nochmals unterteilt.Damit waren vier Untersuchungsgruppen geschaffen. Bei der Auswertung lag der Mittelwert der Initialgruppe ohne Nagelveränderungen bei 88,47 ± 24,91 µ ,der Mittelwert der Intervallgruppe ohne Nagelveränderungen bei 96,48 ± 18,23 µ. Mit Nagelveränderungen lag der Wert für die Initialgruppe bei 116,97 ± 24,8 µ und für die Intervallgruppe bei 115,53 ± 21,72 µ pro Tag.

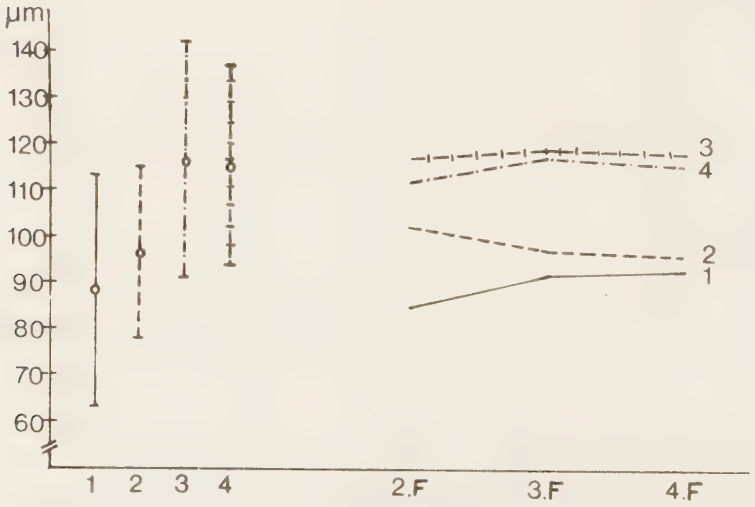

Abb.14: Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei Psoriatikern unter Photochemotherapie

1) ———— Initialgruppe ohne Nagelveränderungen
2) -.-.-.-.- Initialgruppe mit Nagelveränderungen
3) --------- Intervallgruppe ohne Nagelveränderungen
4) -·-·-·-·- Intervallgruppe mit Nagelveränderungen

Da sich bei den Ergebnissen der Initialgruppe und der Intervallgruppe kein statistischer Unterschied ergab,wurde diese Unterteilung für die weitere Auswertung wieder aufgegeben.

Damit standen für die Untersuchung zwei Gruppen von Psoriatikern unter Photochemotherapie zur Verfügung:Eine Gruppe mit Nagelveränderungen und eine zweite ohne Nagelveränderungen.Diese beiden Gruppen konnten nun mit den entsprechenden Gruppen unbehandelter Psoriatiker verglichen werden,um die Auswirkungen der Photochemotherapie zu überprüfen.

Die Gruppe der Psoriatiker ohne Nagelveränderungen unter Photochemotherapie hatte im Mittel ein tägliches Nagelwachstum von 92,84 ± 21,83 μ,die entsprechende Vergleichsgruppe ohne Therapie ein tägliches Nagelwachstum von 110,94 ± 16,44 μ.Waren Nagelveränderungen vorhanden,lag der Wert für Psoriatiker unter Photochemotherapie bei 116,25 ± 22,74 μ.Die unbehandelte Vergleichsgruppe,also Psoriatiker mit Nagelveränderungen ohne Behandlung, hatte im Mittel ein tägliches Nagelwachstum von 113,94 ± 29,21 μ.

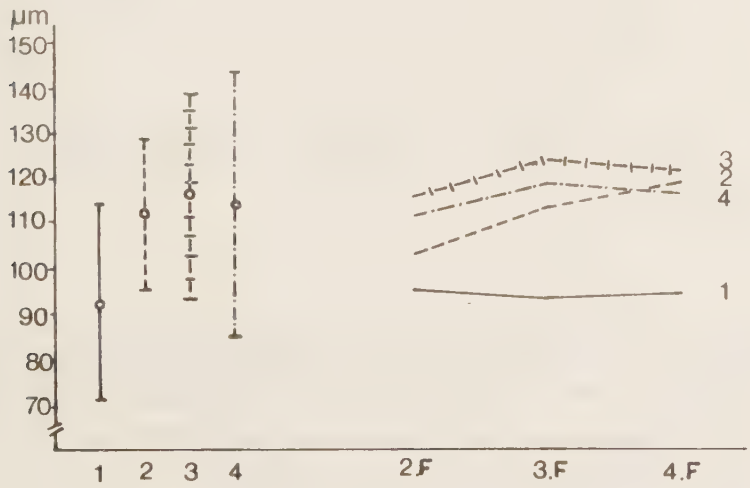

Abb.15: Vergleichende Messung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei Psoriatikern unter Photochemotherapie und bei unbehandelten Psoriatikern.

ohne Nagelveränderungen	mit Nagelveränderungen
2)ohne Photochemotherapie	3)ohne Photochemotherapie
1)mit Photochemotherapie	4) mit Photochemotherapie

Die Psoriatiker,deren Nägel während der Bestrahlungen abgedeckt waren,wiesen ähnliche Nagelwachstumswerte auf wie die Psoriatiker,deren Nägel während der Bestrahlungen nicht abgedeckt waren.Ohne Nagelveränderungen war das Nagelwachstum deutlich verringert,mit Nagelveränderungen ergab sich kein nennenswerter Effekt der Behandlung auf das Wachstum der Fingernägel.

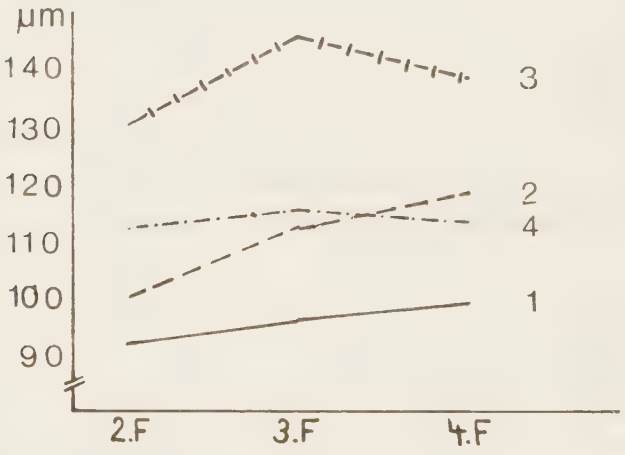

Abb.16: Vergleichende Messung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit von Psoriatikern unter Photochemotherapie,deren Fingernägel bei Bestrahlung abgedeckt waren,mit Psoriatikern ohne Behandlung.

ohne Nagelpsoriasis	mit Nagelpsoriasis
1.mit Photochemotherapie Nägel abgedeckt	3.mit Photochemotherapie Nägel abgedeckt
2.ohne Behandlung	4.ohne Behandlung

Die Vergleichsgruppe der Nichtpsoriatiker unter Photochemotherapie,die sich aus Patienten mit Vitiligo und Mycosis fungoides zusammensetzte,zeigte eine ungewöhnlich hohe Nagelwachstumsgeschwindigkeit.Das tägliche Nagelwachstum lag im Mittel,wie aus Abbildung 17 ersichtlich ist,bei 126 ± 19,37 μ.Es lag somit über den normalerweise zu erwartenden Werten bei Hautgesunden.

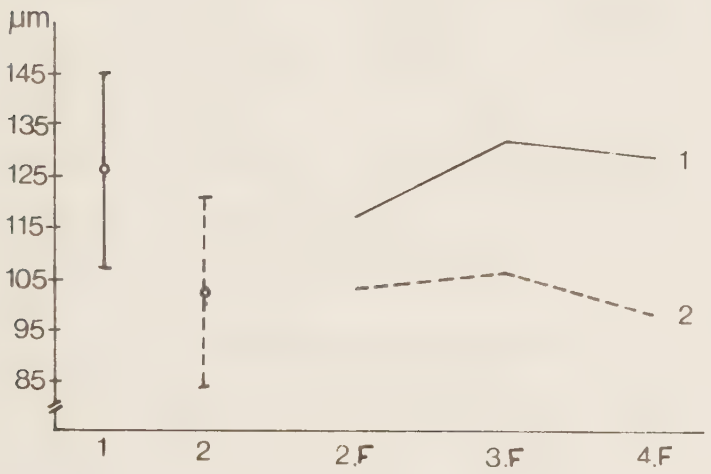

Abb.17: Vergleichende Nagelwachstumsmessung bei Nichtpsoriatikern unter Photochemotherapie mit Hautgesunden ohne Photochemotherapie.

1)Nichtpsoriatiker unter Photochemotherapie

2)Hautgesunde ohne Photochemotherapie

4. Diskussion

4.1. Vergleich der Nagelwachstumsgeschwindigkeit einzelner Finger

Nagelwachstumsgeschwindigkeit gesunder Nagel

Das Wachstum des gesunden Fingernagels wurde bisher von Le Gros Clark und Buxton (62),von Orentreich und Mitarbeitern (71,72),von Bean (6),von Pinkus (77),von Knobloch (56) und von Donovan (20) gemessen.

Die von diesen Autoren gefundenen täglichen Nagelwachstumsgeschwindigkeiten lagen bei 0,1 bis 0,12 mm.Dabei wurden eine Vielzahl von Einflüssen auf die Nagelwachstumsgeschwindigkeit festgestellt.So bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Fingern.Das Lebensalter hat einen verlangsamenden Einfluß und auch zwischen den Geschlechtern gibt es Unterschiede in der Nagelwachstumsgeschwindigkeit.

Der Nagel des dritten Fingers wächst am schnellsten,gefolgt von den Nägeln des zweiten und vierten Fingers und des Daumens.Am langsamsten ist der Nagel des kleinen Fingers.

In der von Bean durchgeführten Langzeitstudie zeigte sich eine Verlangsamung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit während ungefähr sieben Jahren,gefolgt von etwa siebenjährigen Plateauphasen,in denen sich die Nagelwachstumsgeschwindigkeit nicht wesentlich veränderte.Orentreich et al. und Knobloch fanden pro Lebensjahr eine durchschnittliche Verlangsamung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit um 0,64 - 0,68 μ pro Tag.

Im Vergleich der Geschlechter zeigten die Frauen bis zur sechsten Lebensdekade ein um 20 μ pro Tag langsameres Nagelwachstum als die Männer.In den folgenden beiden Dekaden war der Wert der Nagelwachstumsgeschwindigkeit nahezu gleich, ab der achten Dekade lag der Wert der männlichen Probanden

unter dem der weiblichen.

Die Ergebnisse der Voruntersucher wurden in dieser Untersuchung berücksichtigt. So wurden die gefundenen Messwerte entsprechend der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Nagelwachstumsgeschwindigkeit verändert und auf einen Standard gebracht (siehe 2.4.).

Bei der Auswertung der Nagelwachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Finger konnte der Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon für verbundene Stichproben bei einseitiger Betrachtungsweise durchgeführt werden.Dies bedeutet, daß im Test für den jeweils im folgenden erstgenannten Finger ein höherer Wert erwartet wurde. Die Testpaare waren Finger drei getestet gegen Finger zwei, Finger drei getestet gegen Finger vier und Finger zwei getestet gegen Finger vier. Die Testung ergab signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$ zwischen den einzelnen Fingern.

Die Mittelwerte der Nagelwachstumsgeschwindigkeit mit 104,2 µ für Nagel zwei, 110,82 µ für Nagel drei und 108,05 µ für Nagel vier lagen durch die Miteinbeziehung aller untersuchten Gruppen höher als für ein rein hautgesundes Kollektiv,das in vorliegender Untersuchung 102,54 µ als durchschnittliche tägliche Nagelwachstumsgeschwindigkeit aller Finger zeigte.

Wie wenig bekannt die vielfältigen Einflüsse auf die Nagelwachstumsgeschwindigkeit sind kann unter anderem auch an der hohen Standardabweichung vom Mittelwert, mit über 20 % für die Einzelwerte, abgelesen werden.

4.2. Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei Psoriasis ohne Behandlung.

Wie aus den Versuchen von Dawber (18) bekannt ist, haben auch die gesunden Fingernägel von Psoriatikern ein um 10 µ pro Tag

schnelleres Wachstum als die von Hautgesunden.
Finden sich psoriatische Veränderungen an den Fingernägeln wie Tüpfel,Ölfleck,Onycholyse und Krümelnagel,ist das Wachstum in Durchschnitt sogar um 26 µ pro Tag beschleunigt gegenüber Hautgesunden.
Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die von Dawber gefundenen Mittelwerte.Im Vergleich der Einzelwerte von Psoriatikern ohne Behandlung und ohne Nagelpsoriasis zu Hautgesunden fanden sich unabhängige Kollektive mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}001$.
Auch die Testung der Einzelwerte von Psoriatikern ohne Behandlung und ohne Nagelpsoriasis im Vergleich zu denen der Psoriatiker ohne Behandlung aber mit Nagelpsoriasis erbrachte einen signifikanten Unterschied mit $p < 0{,}001$.
Neben diesen Ergebnissen traten für das Nagelwachstum psoriatischer Krümelnägel in vorliegender Untersuchung jedoch Meßwerte auf,die mehr als doppelt so hoch waren,wie in der Literatur bisher als Mittelwerte für psoriatische Nägel beschrieben (18,19).Auch ein bei diesen Patienten angeschlossenes zweites Meßintervall erbrachte keine Änderung der zuerst gemessenen Werte mit 218 µ,250 µ und 289 µ pro Tag.Das zweite Meßintervall war so lange gewählt worden,bis die Markierungsrille den Nagelrand erreicht hatte.Dadurch wurde die Differenzstrecke zwischen den beiden Meßwerten größer und durch die größere Tagesanzahl der Durchschnittswert für das tägliche Nagelwachstum genauer.Diese Werte zeigen auch,welch große Proliferationssteigerung von der psoriatisch veränderten Matrix ausgeht.

4.3. Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei behandelter Psoriasis

4.3.1. Vergleich klassischer Behandlungsmethoden mit der Photochemotherapie.

Die äußerliche Behandlung der Psoriasis mit Kortikosteroiden hat,wie Dawber (19) nachweisen konnte,keinen signifikanten Einfluß auf die Nagelwachstumsgeschwindigkeit.Dagegen bremst eine Behandlung mit Zytostatika,wie zum Beispiel Methotrexat oder Azathioprin,das Nagelwachstum signifikant.
Baden et al. (3) haben in vitro,Walter et al. (95),Fritsch et al. (30) und Landthaler et al. (61) in vivo einen bremsenden Effekt auf die DNS-Synthese bei einer kombinierten Anwendung des Psoralen mit langwelligem UV-Licht nachweisen können.Wie Walter et al. (95) weiter nachwiesen genügt die alleinige Anwendung von UVA oder Trioxsalen nicht,diesen Effekt herbeizuführen.Landthaler et al. (61) fanden durch autoradiographische Untersuchungen einen signifikanten Abfall markierter Zellen im Psoriasisherd pro Epidermisfläche,pro Basalmembranlänge und pro Oberflächenlänge unter PUVA.Außerdem konnte eine signifikante Abnahme der Epidermisdicke unter PUVA festgestellt werden.Bei nichtpsoriatischer Haut kam es zu keinem signifikanten Abfall markierter Zellen pro oben aufgeführte Parameter.Damit ist ein Beweis für die Effizienz der PUVA-Therapie bei schnell proliferierendem Gewebe,wie es bei der Psoriasis der Fall ist,gegeben.
Da hiermit ein Hemmeffekt der PUVA-Therapie für die psoriatisch veränderte Haut nachgewiesen werden konnte,galt es nun,einen ähnlichen bremsenden Effekt auf das Nagelwachstum zu beweisen.Dabei ist aber zu beachten,daß der Behandlungserfolg bei einem psoriatischen Nagel aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit erst nach etwa zwei bis drei Monaten beurteilt werden kann.

4.3.2. Ergebnisse der Patienten unter Photochemotherapie

Für diese Untersuchung war eine Einteilung der Patienten in eine Initial- und eine Intervallgruppe getroffen worden. Patienten in der Initialgruppe hatten kurz vor Beginn des Meßintervalls mit der Photochemotherapie begonnen und zeigten daher noch ausgeprägte psoriatische Hautveränderungen. Die Patienten dieser Gruppe wurden während des Meßintervalls insgesamt mindestens zehnmal, höchstens zwanzigmal bestrahlt. Patienten ohne Nagelveränderungen in der Initialtherapie zeigten eine Nagelwachstumsgeschwindigkeit von durchschnittlich 88,47 μ pro Tag. Lagen Nagelveränderungen vor, so lag der Wert mit 116,97 μ pro Tag weit höher.
Patienten in der Intervallgruppe waren vor Beginn des Meßintervalls schon längere Zeit, zum Teil seit ein bis zwei Jahren, in Photochemotherapie. Die Patienten zeigten keine psoriatischen Hautveränderungen mehr und wiesen lediglich eine starke Pigmentierung der Haut auf. Sie wurden während des Meßintervalls mindestens zweimal, höchstens fünfmal bestrahlt. Patienten dieser Gruppe zeigten Werte, die denen der Initialgruppe glichen. Ohne Nagelveränderungen war das tägliche Nagelwachstum 96,48 μ und mit Nagelveränderungen 115,53 μ.
Aufgrund der Ähnlichkeit der Werte wurde zuerst die Testung eines möglichen Unterschiedes zwischen der Initial- und der Intervallbehandlung durchgeführt. Dies erbrachte keinen Unterschied. Die Frequenz der Photochemotherapie hat also keinen Einfluß auf die Nagelwachstumsgeschwindigkeit.
Wegen des fehlenden Unterschieds wurde für die weiteren Tests die Unterteilung nach Initial- und Intervallgruppe fallengelassen. Damit waren nur noch die Gruppen mit, beziehungsweise ohne Nagelpsoriasis mit Kontrollgruppen zu vergleichen.

4.3.3. Vergleich Photochemotherapie bei Patienten ohne Nagelveränderungen mit Kontrollgruppen

Die Gruppe der Psoriatiker ohne Nagelveränderungen unter Photochemotherapie,gebildet aus den Untergruppen Initial- und Intervalltherapie ohne Nagelveränderungen,hatte ein durchschnittliches tägliches Nagelwachstum von 92,84 μ.Sie lag damit deutlich unter dem Wert für unbehandelte Psoriatiker ohne Nagelveränderungen mit 110,94 μ pro Tag.Der Wert war sogar niedriger als der,der bei der Kontrollgruppe der Hautgesunden mit 102,54 μ gefunden wurde.
Der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben erbrachte beim Vergleich der behandelten mit den unbehandelten Psoriatikern, jeweils ohne Nagelpsoriasis,unabhängige Kollektive mit $p < 0,01$.
Damit ist bewiesen,daß zumindest in dieser Gruppe,Photochemotherapie ohne Nagelveränderungen,die Therapie die psoriatische Proliferation des Nagelwachstums nicht nur signifikant hemmt,sondern sogar unter den Wert der Nagelwachstumsgeschwindigkeit verlangsamt,der für Hautgesunde gefunden wird.

4.3.4. Vergleich der Photochemotherapie bei Patienten mit Nagelpsoriasis mit Kontrollgruppen

Psoriatiker mit Nagelveränderungen unter Initial- und Intervalltherapie hatten ein durchschnittliches tägliches Nagelwachstum von 116,25 μ.Die unbehandelte Kontrollgruppe,bestehend aus Psoriatikern mit Nagelveränderungen,zeigte einen durchschnittlichen Wert von 113,94 μ.Damit war keine Verlangsamung des Nagelwachstums bei Psoriatikern mit Nagelveränderungen unter Photochemotherapie feststellbar.Auch der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben erbrachte keinen Unterschied zwischen der behandelten und der unbehandelten

Gruppe.

Der Grund für die fehlende Verlangsamung mag in folgenden Umständen zu finden sein:

Die Nagelplatte absorbiert,wie erste grobe Messungen ergeben haben,schon im gesunden Zustand über 90 % des UVA (eigene Ergebnisse,79).Da die psoriatische Nagelplatte zusätzlich verdickt ist und oft auch eine Verfärbung aufweist,ist zu erwarten,daß nahezu 100 % des UVA absorbiert werden.Da außerdem,wie Walter et al (95) und Young et al (105) nachgewiesen haben,Psoralene allein keinen bremsenden Effekt auf die Psoriasis haben,ist anzunehmen,daß die relativ geringen UVA-Dosen,die Nagelmatrix und Nagelbett erreichen,nicht ausreichen,um das Psoralen anzuregen.Die Folgerung hieraus ist, daß versucht werden muß,die UVA-Intensität zu erhöhen.Dies wäre mit dem schon beschriebenen Lichtleitergerät (Seite 25 ff),das etwa die 200 fache Dosisleistung erbringt im Vergleich zu üblichen Hochintensitätsbestrahlungsgeräten, oder aber mit einem geeigneten Lasergerät möglich.Da aber auch das Lichtleitergerät nur unterschiedliche Erfolge erbringt und kaum einen bremsenden Effekt auf die Wachstumsgeschwindigkeit der psoriatisch veränderten Nägel hat,sollte wohl zuerst die oben mit etwa 100 % vermutete Absorptionsquote der Nagelplatte für das UVA durch weitergehende Untersuchungen verifiziert werden.

Auch die Ergebnisse der Psoriatiker mit Nagelveränderungen, deren Nägel während der Bestrahlungen im Meßintervall mit Bleihütchen abgedeckt waren,entsprechen dieser Vermutung. Wie erwartet,da kein UVA an die Nagelmatrix gelangen konnte, zeigten die psoriatisch veränderten Nägel kein durch die Photochemotherapie gebremstes Wachstum.Ein Unterschied zu den Psoriatikern mit Nagelveränderungen,deren Nägel während der Bestrahlungen nicht abgedeckt waren,ist nicht feststellbar.Damit wird die oben vermutete Absorptionsquote der Nagel-

platte noch wahrscheinlicher.
Unerklärlich bleibt aber das Verhalten der Nägel von Psoriatikern ohne Nagelveränderungen,die während der Bestrahlungen abgedeckt waren.Obwohl durch das Bleihütchen kein direkter Einfluß der Photochemotherapie auf die gesteigerte Zellproliferation der Nagelmatrix möglich war,zeigten die Nägel ein gebremstes Wachstum,das dem ähnelte,das die nicht abgedeckten Nägel zeigten.Wegen der geringen Zahl der untersuchten Patienten kann aus diesem Verhalten kein weitergehender Schluß gezogen werden.

4.4. Nichtpsoriatiker unter Photochemotherapie

Die Gruppe der Nichtpsoriatiker unter Photochemotherapie setzte sich aus Patienten mit Mycosis fungoides (10,38,88) und Vitiligo (21,31,51,55) zusammen.Obwohl bei keiner der beiden Krankheiten eine Beschleunigung des Nagelwachstums bekannt ist,zeigte diese Gruppe in der Untersuchung ungewöhnlich hohe Nagelwachstumsgeschwindigkeiten mit 126 μ pro Tag.Dieser Wert liegt sogar deutlich über den Werten,die für unbehandelte Psoriatiker mit 110,94 μ gemessen wurden.
Eine Erklärung ist bei der kleinen Zahl von Patienten nur in der hohen individuellen Steuung zu finden.Auch für Hautgesunde waren Werte gefunden worden,die einzeln betrachtet erhöht und somit denen unbehandelter Psoriatiker vergleichbar waren.Mehrere Psoriatiker ohne Behandlung zeigten hingegen völlig normale Nagelwachstumsgeschwindigkeiten.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Die Untersuchung bestätigte die von Voruntersuchern gefundenen Ergebnisse für die Nagelwachstumsgeschwindigkeit gesunder und an Psoriasis erkrankter Fingernägel. Für psoriatische Krümelnägel wurden zusätzlich Werte gefunden, die doppelt so hoch waren, wie in der Literatur bisher beschrieben.

Für die Photochemotherapie wurde ein bremsender Effekt auf die Nagelwachstumsgeschwindigkeit bei nicht veränderten Fingernägeln nachgewiesen.

Weitere Untersuchungen an einem größeren Patientengut wären erforderlich zur Untersuchung des Einflußes der Photochemotherapie auf die erkrankte Nagelmatrix.

Zur Klärung eventueller Modifikationen der Photochemotherapie bei psoriatisch veränderten Nägeln wäre eine genaue Untersuchung der UVA-Absorptionsquote durch die psoriatische Nagelplatte erforderlich.

6. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war,die tägliche Nagelwachstumsgeschwindigkeit beim Menschen zu messen und einen möglichen Einfluß der Photochemotherapie auf diese Geschwindigkeit nachzuweisen.

Untersucht wurden Psoriasispatienten mit und ohne Nagelveränderungen (Tüpfel,Ölfleck,Onycholyse und Krümelnagel), bei denen entweder die Photochemotherapie oder keine Behandlung durchgeführt wurde.Kontrollgruppen waren Patienten mit anderen Dermatosen und Hautgesunde.

Die Messungen wurden an den Fingern 2 bis 4 der rechten und linken Hand bei 78 weiblichen und männlichen Probanden im Alter von 13 bis 78 Jahren durchgeführt.

Zur Messung wurde der zu untersuchende Nagel mit einer Ampullensäge distal der Lunula markiert und sofort und nach 27 bis 36 Tagen der Abstand zum Nagelwall unter einem Mikrometerokular in mm abgelesen.Der Unterschied beider Messungen, geteilt durch die Anzahl der Tage,ergab das durchschnittliche tägliche Nagelwachstum.Die Methode war gut reproduzierbar.Der Effekt des Alters und des Geschlechts wurde bei der Auswertung berücksichtigt.

Folgende Ergebnisse können herausgestellt werden:
Die Nägel des dritten Fingers wachsen am schnellsten im Vergleich zu den Fingern 2 und 4 ($p<0,05$).Der Mittelwert des täglichen Nagelwachstums aus allen Versuchsgruppen beträgt für Finger zwei 106 μ,für Finger drei 110 μ und für Finger vier 108 μ.
Unbehandelte Psoriatiker haben ein beschleunigtes Nagelwachstum im Vergleich zu Hautgesunden ($p<0,001$).
Psoriatiker mit Nagelveränderungen haben ein beschleunigtes Nagelwachstum im Vergleich zu Psoriatikern ohne Nagelveränderungen ($p<0,001$).

Die Photochemotherapie führt bei Psoriatikern ohne Nagelveränderungen zu einem verlangsamten Nagelwachstum im Vergleich zu unbehandelten Psoriatikern ohne Nagelveränderungen ($p < 0,05$).

Bei Psoriatikern mit Nagelveränderungen hat die Photochemotherapie keinen bremsenden Einfluß auf das Nagelwachstum im Vergleich zu unbehandelten Psoriatikern mit Nagelveränderungen.

Dieser Unterschied des Effekts der Photochemotherapie kann mit der hohen Absorptionsrate der Nagelplatte für das UVA erklärt werden, die bei Gesunden schon etwa 90 % beträgt.

7. Literatur

1. Abou Shady,H.A.A.:

   Ammi majus Linn
   Thesis for Master of Pharmacy
   Med.Fac.Cairo University,Egypt 1948

2. Allyn,B.:

   Studies on phototoxity in man and in laboratory animals
   21st annual meeting of the American Academy of Dermatology,in Chicago,1962

3. Baden,H.P.,Parrington,J.M.,Delhanty,J.D.A.,Pathak,M.A.:

   DNA synthesis in normal and xeroderma pigmentosum fibroblasts following treatment with 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light.
   Biochim.Biophys.Acta 262,247-255 (1972)

4. Baker,H.:

   Psoriasis:a review
   Dermatologica 150,16-25 und 136-153 (1975)

5. Barber,H.W.:

   Pustular psoriasis
   Proc.roy.Med. 23,1637 (1930)

6. Bean,W.B.:

   Nail growth:30 years of observation
   Arch.Int.Med. 134,497-502 (1974)

7. Benedetto,A.V.:

   The psoralens.An historical perspective
   Cutis 20,469-471 (1977)

8. Borden,F.,Bachichetti,F.,Musajo,L.:

   Inhibition of nucleic acid synthesis in Ehrlich ascites tumor cells by irridation in vitro in the presence of skin photosensitizing furocumarins
   Experientia 28,148 (1972)

9. Born,W.,Kalkoff,K.W.:

   Zur DNS-Synthese in der psoriatischen Epidermiszelle
   Arch.klin.exp.Derm. 236,43-52 (1969)

10. Bork,K.,Korting,G.W.:

Mycosis fungoides
Deutsches Ärzteblatt 74,2943-2948 (1977)

11. Braun-Falco,O.:

Zur Frage der Psoriasis
Deutsches Ärzteblatt 63,1117-1124 und 1195-1200 (1966)

12. Braun-Falco,O.:

Neuere Aspekte zur Pathogenese der Hauterscheinungen bei Psoriasis vulgaris
Hautarzt 27,363-374 (1976)

13. Braun-Falco,O.,Hofmann,C.,Plewig,G.:

Photochemotherapie
Münch.Med.Wsch. 120,401-402 (1978)

14. Christophers,E.,Schaumlöffel,E.:

Zur DNS-Synthesezeit in der menschlichen Epidermis
Arch.klin.exp.Derm. 228,57-64 (1967)

15. Christophers,E.,Braun-Falco,O.:

Psoriatic hyperplasia:some measurements
Brit.J.Derm. 83,63-68 (1970)

16. Christophers,E.:

Familiäre subunguale Pterygien
Hautarzt 26,543-544 (1975)

17. Cornbleet,T.,Pace,E.R.:

Psoriasis appearing at the age of 82 years
Arch.Derm.Syph. 28,443-444 (1933)

18. Dawber,R.:

Fingernail growth in normal and psoriatic subjects
Brit.J.Derm. 82,454-457 (1970)

19. Dawber,R.:

The effect of methotrexate,corticosteroids and azathioprine on fingernail growth in psoriasis
Brit.J.Derm. 83,680-683 (1970)

20. Donovan,K.M.:

Antarctic environment and nail growth
Brit.J.Derm. 96,507-510 (1977)

21. El Mofty,A.M.:

A preliminary clinical report in the treatment of leucoderma with Ammi majus Linn.
J.Roy.Egypt.M.A. 31,651-665 (1948)

22. El Mofty,A.M.,Nada,M.M.:

On the treatment of vitiligo
Castellania 2,65-69 (1974)

23. Epstein,J.H.,Fukuyama,K.:

A study of 8-methoxypsoralen (8-MOP) induced phototoxic effects on epidermal macromolecular synthesis in vivo.
J.Invest.Derm. 54,350-351 (1970)

24. Fahmy,J.R.,Abou Shady,H.,Schonberg,A.,Sina,A.:

A cristalline principle from Ammi majus Linn
Nature 160,468 (1947)

25. Fischer ,T.,Alsins,J.,Claesson,S.,Juhlin,L.:

Use of UV-light and UV-sensitizers in the treatment of psoriasis.In:
Photochemotherapie (Hrsg.:E.G.Jung) S. 91-96
Stuttgart,New York:Schattauer Verlag 1976

26. Fitzpatrick,T.B.,Hopkins,C.E.,Bilkenstaff,D.D.,Swift,S.:

Augmented pigmentation and other responses of normal human skin to solar radiation following oral administration of 8-methoxypsoralen.
J.Invest.Derm. 25,187-190 (1955)

27. Fitzpatrick,T.B.,Arndt,K.A.,El Mofty,A.M.,Pathak,M.A.:

Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo.
Arch.Derm. 93,589-600 (1966)

28. Fitzpatrick,T.B.,Pathak,M.A.:

Historical aspects of methoxsalen and other furocumarins
J.Invest.Derm. 32,229-231 (1959)

29. Fleischhauer,K.,Horstmann,E.:

Der Papillarkörper und die Kapillaren des Perionychiums
Z.Zellforsch. 42,213-228 (1955)

30. Fritsch,P.,Gschnait,F.,Kaaserer,G.,Brenner,W.,
Kraus,H.,Hönigsmann,H.,Wolff,K.:

Animal model for PUVA.Partial supression of proliferative stimulus induced by stripping
Abstrakt zum annual meeting der European Society for Dermatological research,Amsterdam,24.4.1978

31. Fulton,J.E.,Leyden,J.,Papa,Ch.:

Treatment of vitiligo with topical methoxsalen and black-light
Arch.Derm. 100,224-229 (1969)

32. Funk,C.F.:

Psoriasis vulgaris des Nagelbettes
Vortrag auf der Tagung der Vereinigung Südwestdeutscher Dermatologen,Regensburg,9.10.1954

33. Gilchrest,B.A.,Parrish,J.A.,Tanenbaum,L.,
Haynes,H.A.,Fitzpatrick,T.B.:

Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungiodes
Cancer 38,683-689 (1976)

34. Goodwin,P.,Hamilton,S.,Fry,L.:

The cell cycle in psoriasis
Brit.J.Derm. 90,517-524 (1974)

35. Graham Little,E.:

Psoriasis in an infant aged 2 month
Proc.Roy.Med. 26,1308 (1933)

36. Grüneberg,T.:

Erythemato-squamöse Dermatosen
In:Dermatologie und Venerologie Bd.II Teil 1
(Hrsg.:H.A.Gottron,W.Schönfeld) S.472-511
Stuttgart:Thieme Verlag, 1958

37. Gschnait,F.:

Orale Photochemotherapie
Wiener Klin.Wochenschrift 89,Suppl.75 (1977)

38. Hagedorn,M.,Kannen,M.v.,Petres,J.:

Mycosis fungiodes-Klinik,Histopathologie und Therapie
Act.Derm. 2,209-216 (1976)

39. Hamilton,J.B.,Terada,H.,Mestler,G.E.:

Studies of growth thoughout the lifespan in Japanese: Growth and seize of nails and their relationship to age,sex,heredity and other factors.
J.Gerontol. 10,400-415 (1955)

40. Hebra,F.:

Psoriasis
In:Lehrbuch der Hautkrankheiten Bd.I (Hrsg.:F.Hebra, M.Kaposi) S.341-381 Erlangen:F.Enke Verlag ,1874

41. Hellgren,L.:

Psoriasis.A statistical,clinical and laboratory investigation of 255 psoriatics and matched healthy controls.
Acta Derm. Vener. 44,191-207 (1964)

42. Hofmann,C.,Plewig,G.,Braun-Falco,O.:

Technische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen Photochemotherapie bei Psoriasis vulgaris.
Hautarzt 27,277-285 (1976)

43. Hofmann,C.,Plewig,G.,Braun-Falco,O.:

Klinische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen-UVA-Therapie bei Psoriasis.
Hautarzt 27,588-594 (1976)

44. Hofmann,C.,Plewig,G.,Braun-Falco,O.:

Ungewöhnliche Nebenwirkungen bei oraler Photochemotherapie (PUVA-Therapie) der Psoriasis
Hautarzt 28,583-588 (1977)

45. Hofmann,C.,Plewig,G.,Braun-Falco,O.,Nath,G.:

Photochemotherapy:Nail psoriasis
Int.Psoriasis Bulletin 4,Nr.3 (1977)

46. Hofmann,C.:

Über eine neue UVA-Hochintensitätsstehbox.Erfahrungen bei oraler 8-MOP-UVA-Therapie.
Z.Hautkrankheiten 52,1147-1152 (1977)

47. Hofmann,C.,Plewig,G.,Braun-Falco,O.:

PUVA-Therapie der Psoriasis pustulosa -Typ von Zumbusch
Dermatol.Monatschrift 164,662-667 (1978)

48. Holgate,M.C.:

The age-of-onset of psoriasis and the relationship to parental psoriasis
Brit.J.Derm. 92,443-448 (1975)

49. Horstmann,E.:

Die Haut VII: Der Nagel
In:Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. III/3 (Gegr. von W.v.Möllendorf,Hrsg.:W.Bargmann) S. 176-189, Berlin,Göttingen,Heidelberg:Springer Verlag,1957

50. Kameran,B.,Klebe,U.,Zesch,A.,Schaefer,H.:

Penetration,permeation and resorption of 8-methoxypsoralen.Comparative in vitro and in vivo studies after topical application of four standard preparations.
Arch.Derm.Res. 225,31-42 (1976)

51. Kanof,N.B.:

Melanin formation in vitiliginous skin under the influence of external applications of 8-methoxypsoralen
J.Invest.Derm. 24,5-10 (1955)

52. Keining,E.:

Analoge Hautveränderungen im Sinne des isomorphen Reizeffektes bei Psoriatikern und Lichen ruber Fällen
Vortrag auf der Tagung der Dermatologischen Vereinigung Groß Hamburg,14.11.1936

53. Keining,E.,Hassenpflug,K.:

Psoriasis des Nagelbereichs
Münch.Med.Wschr. 100,450-453 und 458 (1958)

54. Keining,E.,Braun-Falco,O.:

Psoriasis vulgaris
In:Dermatologie und Venerologie (Hrsg.:E.Keining, O.Braun-Falco) S.405-420, München:J.F.Lehmanns Verlag,1969

55. Kelly,E.W.,Pinkus,H.jr.:

Local application of 8-methoxypsoralen in vitiligo
J.Invest.Derm. 25,453-456 (1955)

56. Knobloch,H.:

Fingernagelwachstum und Alter
Z.Altersforschung 5,357-362 (1951)

57. Koelliker,A.:

Von den Nägeln. In:Handbuch der Gewebelehre des Menschen (Hrsg.:A.Koelliker) S. 207-220
Leipzig:Wilh.Engelmann Verlag, 1889

58. Kollegium Biomathematik Nordrhein-Westfahlen (Hrsg.)

Biomathematik für Mediziner . S.158-169
Berlin,Heidelberg,New York : Springer Verlag, 1975

59. Kuske,H.:

Experimentelle Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe
Arch.Derm.Syph. 178,112-123 (1938)

60. Laksmipathi,T.,Gould,P.,Johnson,B.E., Mackenzie,L.A.,Frain-Bell,W.:

Photochemotherapy
Brit.J.Derm. 95,Suppl.14,20 (1976)

61. Landthaler,M.,Hofmann,C.,Plewig,G.:

Autoradiographische in vivo Untersuchungen der Epidermis bei Psoriatikern unter oraler 8-MOP-UVA-Therapie
Vortrag gehalten auf der VI.Tagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung,Frankfurt,17.11.1978

62. Le Gros Clark,W.E.,Buxton,L.H.D.:

Studies in nail growth
Brit.J.Derm. 50,221-235 (1938)

63. Lewis,B.L.:

Mikroscopic studies of fetal and mature nail and surrounding soft tissue
Arch.Derm. 70,732-747 (1954)

64. Linser,K.:

"Ölflecke" bei Nagelpsoriasis
Vortrag gehalten auf der Tagung der Dermatologischen Gesellschaft der Universität Berlin, 28.11.1953

65. Lischka,G.,Bohnert,E.,Bächtold,G.,Jung,E.G.:

Effects of 8-methoxypsoralen (8-MOP) and UVA on human lymphocytes
Arch.Derm.Res. 259,293-298 (1977)

66. Mizume,N.,Kematsu,S.,Ohno,M.:

Methoxsalen and irradiation treatment for pustulosis palmaris et plantaris.
Arch.Derm. 112,883 (1976)

67. Mortazawi,S.:

Meladinine und UVA bei Vitiligo,Psoriasis, Parapsoriasis und Akne vulgaris.
Derm.Wochenschrift 158,908-909 (1972)

68. Mortazawi,S.,Oberste-Lehn,H.:

Lichtsensibilisatoren und ihre therapeutischen Fähigkeiten.
Z.Haut Geschl.Krankheiten 48,1-9 (1973)

69. Nyfors,A.,Lenholt,K.:

Psoriasis in children.
Brit.J.Derm. 92,437-442 (1975)

70. Oberste-Lehn,H.,Mortazawi,S.:

Therapeutische Ergebnisse bei der Anwendung von 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und UVA.
Z.Haut Geschl.Krankheiten 50,559-571 (1975)

71. Orentreich,N.,Selmanowitz,V.J.:

Levels of biological functions with aging.
Transactions NY Academy of Sciences
Series II, 31,992-1011 (1969)

72. Orentreich,N.,Sharp,N.J.:

Keratin replacement as an aging parameter.
J.Soc.Cosmetic Chemists 18,537-547 (1967)

73. Parrish,J.A.,Fitzpatrick,T.B.,Tanenbaum,L., Pathak,M.A.:

Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultaviolet light.
New Engl.J.Med. 291,1207-1211 (1974)

74. Parrish,J.A.,Fitzpatrick,T.B.,Shea,C.,Pathak,M.A.:

Photochemotherapy in vitiligo.
Arch.Derm. 112,1531-1534 (1976)

75. Pathak,M.A.,Krämer,D.M.,Fitzpatrick,T.B.:

Photobiology and photochemistry of furocumarins (psoralens)
In:Sunlight and Man (Eds.:M.A.Pathak,L.C.Harber,M.Seiji, A.Kukita) S.335-368 , Univ.of Tokyo Press , 1974

76. Pinkus,F.:

Die Entwicklungsgeschichte der Haut,Kap,H: Der Nagel
In:Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen
(Hrsg.:F.Keibel,F.P.Mall) S. 286-295
Leipzig: S.Hirzel Verlag,1910

77. Pinkus,F.:

Die normale Anatomie der Haut
In:Handbuch der Haut und Geschl.Krankheiten Bd.I/1
(Gegr. von J.Jadassohn,Hrsg.:H.A.Gottron) S. 1-378
Berlin:Springer Verlag,1927

78. Pinkus,F.:

Beiträge zur normalen Anatomie des Nagels
Derm.Zeitschrift 54,225-232 (1928)

79. Plewig,G.,Hofmann,C.,Braun-Falco,O.,Nath,G.,Kreitmair,A.:

A new apparatus for the delivery of high intensity UVA
and UVA+UVB irridation,and some dermatological applications.
Brit.J.Derm. 98,15-23 (1978)

80. Plewig,G.,Hofmann,C.,Braun-Falco,O.:

Photoallergic dermatitis from 8-Methoxypsoralen.
Arch.Derm.Res. 261,201-211 (1978)

81. Port,E.:

Das Auftreten von drei Schichten in der Hornsubstanz
des Nagels bei der Betrachtung im polarisierten
Lichte und ihre Beziehung zur Nagelmatrix.
Z.Zellforsch. 19,110-118 (1933)

82. Rau,R.C.,Flowers,F.P.,Barrett,J.L.:

Photoonycholysis secondary to psoralen use.
Arch.Derm. 114,448 (1978)

83. Rodermund,O.E.,Stein,G.:

Zur Therapie der Psoriasis.Über eine neue Möglichkeit
der Psoriasisbehandlung unter Anwendung von langwelligem
UV-Licht und einem Photosensibilisator.
Fortschr.Med. 93,1484-1487 (1975)

84. Russel,B.:

Lepra,psoriasis,or the Villan-Plumbe syndrome?
Brit.J.Derm. 62,358-361 (1950)

85. Scherer,R.,Kern,B.,Braun-Falco,O.:

The human peripheral lymphocyte-a model system for studying the combined effect of psoralen plus black light.
Klin.W.Schr. 55,137-140 (1977)

86. Scherer,R.,Kern,B.,Braun-Falco,O.:

UVA induced inhibition of proliferation of PHA stimulated lymphocytes from humans treated with 8-methoxypsoralen.
Brit.J.Derm. 97, 519-528 (1977)

87. Samman,P.D.:

Psoriasis
In: Nagelerkrankungen (Hrsg.:P.D.Samman) S. 16-23
Berlin,Heidelberg,New York: Springer Verlag,1976

88. Schuppli,R.:

Phasengerechte Behandlung der Mycosis fungoides
In: Fortschritte der praktischen Dermatologie Bd. 8
(Hrsg.:O.Braun-Falco,S.Marghescu) S. 349-451
Berlin,Heidelberg,New York:Springer Verlag,1976

89. Silbinga,M.S.:

Observations on growth of fingernails
in health and disease.
Pediatrics 24,225-233 (1959)

90. Simons,R.D.:

Additional studies on psoriasis in the tropics and starvation camps.
J.Invest.Derm. 12,285-294 (1949)

91. Swanbeck,G.,Thyresson-Hök,M.,Bredberg,A.,Lampert,B.:

Treatment of psoriasis with oral psoralens and longwave ultraviolet light.
Acta Dermatovner 55,367-376 (1975)

92. Tronnier,H.,Schüle,D.:

Zur dermatologischen Therapie von Dermatosen mit langwelligem UV nach Photosensibilisierung der Haut mit Methoxsalen.Erste Ergebnisse bei Psoriasis vulgaris.
Z,Haut Geschl.Krankheiten 48,385-393 (1973)

93. Tronnier,H.,Loehning,R.:

Photochemotherapie in der Dermatologie
In: Photochemotherapie (Hrsg.: E.G.Jung) S.71-80
Stuttgart,New York:Schattauer Verlag , 1976

94. Vonkennel,J.,Zingsheim,M.:

Psoriasis vulgaris
In: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten Bd. III/1
(Gegr. von J.Jadassohn,Hrsg.: H.A.Gottron) S. 836-936
Berlin,Göttingen,Heidelberg:Springer Verlag, 1963

95. Walter,J.F.,Voorhees,J.J.,Kelsey,W.H.,Duell,E.A.:

Psoralen plus black light inhibits DNA synthesis.
Arch.Derm. 107,861-865 (1973)

96. Weber,G.:

Der psoriatische Ölfleck (Gottron)-ein wenig bekanntes
Symtom der Psoriasis.
Derm.W.Schr. 128,739-741 (1953)

97. Weber,G.:

Combined 8-methoxypsoralen and blacklight therapy
of psoriasis.
Brit.J.Derm. 90,317-323 (1974)

98. Weber,G.:

Photochemotherapie-Information für Arzt und Patient
Stuttgart:Thieme Verlag , 1978

99. Weinstein,G.D.,Scott,E.J.van:

Autoradiographic analysis of turnover times of
normal and psoriatic epidermis.
J.Invest.Derm. 45,257-262 (1965)

100. Wolff,K.,Hönigsmann,H.,Gschnait,F.,Konrad,K.:

Photochemotherapie bei Psoriasis.
Deutsch.Med.Wschr. 100,2471-2477 (1975)

101. Wolff,K.,Hönigsmann,H.,Gschnait,F.,Konrad,K.:

Photochemotherapie der Psoriasis.
In:Photochemotherapie (Hrsg.:E.G.Jung) S.81-89
Stuttgart,New York:Schattauer Verlag , 1976

102. Wolff,K.,Fitzpatrick,T.B.,Parrish,J.A.,Gschnait,F.,
Gilchrest,B.,Hönigsmann,H.,Pathak,M.A.,Tanenbaum,L.:

Photochemotherapy of psoriasis with oral 8-methoxypsoralen.
Arch.Derm. 112,943-950 (1976)

103. Wolff,K.,Gschnait,F.,Hönigsmann,H.,Konrad,K.,
Parrish,J.A.,Fitzpatrick,T.B.:

Phototesting and dosimetry of photochemotherapy.
Brit.J.Derm. 96,1-10 (1977)

104. Wyatt,E.,Bottoms,E.,Comaish,S.:

Abnormal hair shafts in psoriasis on
scanning electron microscopy.
Brit.J.Derm. 87,368-373 (1972)

105. Young,E.,Lenn,J.C. van der :

Behandlung der Psoriasis mit langwelligem UV-Licht
Dermatologica 150, 352-354 (1975)

106. Zumbusch,L. von:

Psoriasis und pustulöses Exanthem
Arch.Derm.Syph. 99,335-346 (1910)

Dank sage ich

Herrn Professor Dr. O. Braun - Falco

für die Möglichkeit,die Untersuchungen an
seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Professor Dr. G. Plewig

für die Vergabe des Themas und für Hinweise bei
Durchführung und Abfassung der Untersuchungen.

Frau Dr. C. Hofmann

für Hinweise und konstruktive Kritik bei
Durchführung und Dokumentation der Untersuchungen.

Herrn Dr. Bauer und Frau Hoffmann

(Insitut für medizinische Statistik und Epidemiologie,
Direktor: Professor Dr. H.-J. Lange, Technische Universität
München)
für Hinweise und Unterstützung bei der statistischen
Auswertung der Meßwerte.

Frau M. Gloger

für organisatorische Hilfe bei der Versuchsdurchführung.

--- ''' ---

Die klinischen Bilder stammen aus dem Archiv der
Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig Maximilians Universität München. Herrn Bilek
sei für ihre Überlassung gedankt.

Lebenslauf

Als drittes von fünf Kindern meiner Eltern Josef Landherr und Philomina Landherr, geborene Kornes, wurde ich am 26. Juli 1950 in Mindelheim (Landkreis Unterallgäu) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Mindelheim von 1956 - 1961 wechselte ich auf das Neusprachliche Gymnasium der Maristen--Schulbrüder in Mindelheim, das ich am 19. Juni 1971 mit der Reifeprüfung abschloß.

Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich im Wintersemester 1972/73 mit dem Maschinenbaustudium an der Technischen Universität München. Im Wintersemester 1974/75 wechselte ich dann zur Ludwig Maximilians Universität München und begann mit dem Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich am 27. August 1976 in München ab.

Meine Arbeit zu dieser Dissertation begann ich im Juni 1977, kurz bevor ich den ersten Teil der ärztlichen Prüfung ablegte.